

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-269140

(43) 公開日 平成11年(1999)10月5日

| | | | |
|--------------------------------------|------|----------------|-----|
| (51) Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | F I | |
| C 0 7 C 311/04 | | C 0 7 C 311/04 | |
| A 6 1 K 31/18 | ADS | A 6 1 K 31/18 | ADS |
| 31/40 | | 31/40 | |
| 31/415 | ADU | 31/415 | ADU |
| 31/42 | ABA | 31/42 | ABA |
| 審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 49 頁) 最終頁に続く | | | |

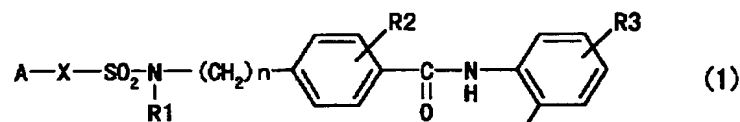
| | | | |
|-----------|------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平10-74440 | (71) 出願人 | 000005887 三井化学株式会社 東京都千代田区霞が関三丁目2番5号 |
| (22) 出願日 | 平成10年(1998)3月23日 | (72) 発明者 | 土屋 克敏 千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式 会社内 |
| | | (72) 発明者 | 鈴木 常司 千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式 会社内 |
| | | (72) 発明者 | 安藤 知行 千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式 会社内 |
| | | 最終頁に続く | |

(54) 【発明の名称】 分化誘導剤

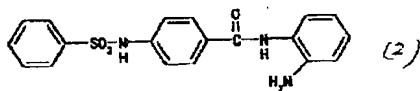
(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 分化誘導作用を有する新規スルホンアミノベンズアミド誘導体を提供する。

【解決手段】 一般式(1)で示される新規スルホンアミドベンズアミド誘導体。



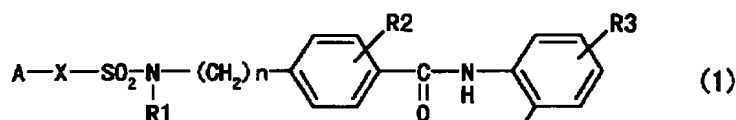
このスルホンアミドベンズアミド誘導体としては例えば下式(2)で示す化合物が挙げられる



【効果】² 分化誘導作用を有するため、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病、寄生虫疾患の治療および/または改善剤として有用である。

【特許請求の範囲】

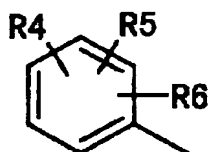
【請求項1】 式(1) [化1]



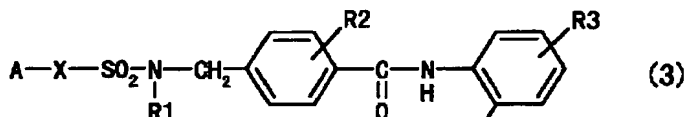
[式中、Xは直接結合、 $-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{NR}7-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{NR}7-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{NR}7-\text{CH}_2-$ 基を表し、nは0または1を表し、Aは置換されていてよい窒素原子を一つ又は二つ含む芳香族複素環、または式(2)

[化2]

[化2]



(2)



[式中、X、A、R1~R3は前記と同義。] で表される請求項1に記載のスルホンアミドベンズアミド誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項3】 Aが置換されていてよいピリジル基であり、Xが直接結合、 $-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{NR}7-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基、 $-\text{NR}7-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{N}$ 基、 $-\text{NR}7-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{N}$ 基、 $-\text{NR}7-\text{CH}_2-$ 基である請求項4に記載のスルホンアミドベンズアミド誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【化1】

を表し、R1は水素原子、炭素数1~4のアルキル基、ベンジル基を表し、R2~R6はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、シアノ基、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、炭素数1~4のアルキルアミノ基、炭素数1~4のジアルキルアミノ基、炭素数1~4のアルキルチオ基、炭素数1~4のパーフルオロアルキル基、または $\text{CO}_2\text{R1}$ を表し、R7は水素原子、炭素数1~4のアルキル基、ベンジル基、 COR1 基、 COPh 基を表す。] で表されるスルホンアミドベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩。

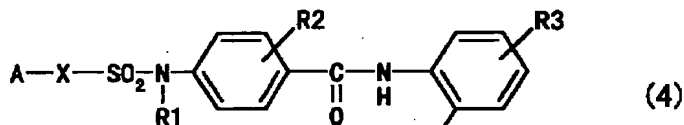
【請求項2】 式(3) [化3]

[化3]

基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{NR}7-\text{CH}_2-$ 基である請求項2に記載のスルホンアミドベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩。

【請求項4】 式(4) [化4]

[化4]

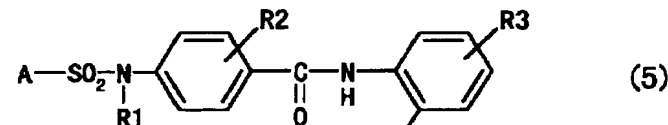


[式中、A、X、R1~R3は前記と同義。] で表される請求項1に記載のスルホンアミドベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩。

【請求項5】 Aが置換されていてよいピリジル基であり、Xが $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{NR}7-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基、 $-\text{NR}7-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{N}$ 基、 $-\text{NR}7-\text{CH}_2-$ 基である請求項4に記載のスルホンアミドベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩。

【請求項6】 式(5) [化5]

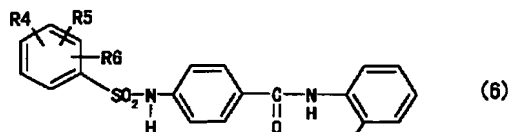
[化5]



[式中、A、R1~R3は前記と同義。] で表される請求項1に記載のスルホンアミドベンズアミド誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項7】 式(6) [化6]

【化6】



【式中、R4～R6は前記と同義。H₂Nで表される請求項1に記載のスルホンアミドベンズアミド誘導体またはそれらの薬理的に許容される塩。

【請求項8】 請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物又はそれらの薬理的に許容される塩を有効成分として含有する医薬品。

【請求項9】 請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物又はそれらの薬理的に許容される塩を有効成分として含有する制癌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は新規なスルホンアミドベンズアミド誘導体に関し、更に詳しくは新規スルホンアミドベンズアミド誘導体の分化誘導作用に基づく制癌剤および医薬品への利用に関する。

【0002】

【従来の技術】 現在、癌は心疾患や脳血管疾患による死亡を抜いて、疾患別死亡原因の中で第一位をしめるまでになっている。一方、癌の制圧のためにこれまでも外科的手術、放射線療法、温熱療法、化学療法など多岐にわたる治療法が行われてきた。中でも化学療法は癌治療の大きな柱の一つであり、これまでも多くの薬剤が見いだされてきているが、残念ながら今日まで副作用も含め十分に満足のいく薬剤は見いだされておらず、新たな薬剤が待ち望まれているのが現状である。これまでに見いだされてきた多くの制癌剤は、癌細胞そのものをターゲットとし、癌になった細胞全てを殺すことを目標に選ばれてきた。その機構としては、癌細胞中のDNAに直接作用し、殺細胞効果を発現させることで制癌効果を発揮するものであった。しかしながら、これらの制癌剤は癌細胞と正常細胞の選択性に乏しく、結果的に正常細胞において発現する副作用が治療上の限界になることが多かった。

【0003】 一方、制癌剤の中でも分化誘導剤は、直接の殺細胞効果ではなく癌細胞のもつ性質（無限増殖能）を抑制して癌細胞に分化を促すことを目的としている。分化した細胞には様々なチェック機構が作用し細胞の自

然死へと導かれるため、最終的には癌細胞の増殖抑制、そして癌の退縮まで起こり得る。分化誘導作用というメカニズムのため、癌の退縮という点では殺細胞効果を有する制癌剤ほどではないが、一方で正常細胞との選択性、低毒性などが期待できる。実際、分化誘導剤であるレチノイン酸が治療に用いられ急性前骨髄性白血病で高い効果を示すことはよく知られている[Huangら; Blood, vol. 72, 567-572 (1988)、Castaingら; Blood, vol. 76, 1704-1709 (1990)あるいはWarr ellら; New Engl. J. Med., vol. 324, 1385-1393 (1991)など]。また、ビタミンD誘導体が分化誘導作用を示すことから制癌剤への応用も多く研究されている[Olssonら; Cancer Res., vol. 43, 5862-5867 (1983)他]。これらの研究を受けて、分化誘導剤であるビタミンD誘導体（特開平6-17962号公報）、イソプレノ誘導体（特開平6-19207号公報）、トコフェロール（特開平6-256181号公報）、キノン誘導体（特開平6-305955号公報）、非環状ポリイソプレノイド（特開平6-316520号公報）、安息香酸誘導体（特開平7-206765号公報）、糖脂質（特開平7-258100号公報）等の制癌剤応用が報告されている。しかしながら、これらの研究によっても癌治療上十分なレベルに達した薬剤はなく、各種の癌に対し有効で安全性の高い薬剤が強く望まれている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の課題は、細胞の分化誘導作用を有し悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病、寄生虫感染症の治療および／または改善薬などの医薬品として有用な化合物を提供する事にある。本発明の目的は新規なスルホンアミドベンズアミド誘導体又はそれらの薬理的に許容される塩を提供することにある。

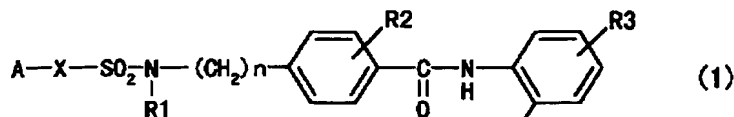
【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、新規スルホンアミドベンズアミド誘導体が分化誘導作用を有することを見だし、本発明を完成した。すなわち本発明は、[1] 式

(1) 【化7】

【0006】

【化7】



【式中、Xは直接結合、-CH₂-基、-CH₂-CH₂-基、-CH=CH-基、-O-CH₂-基、-NR7-

CH₂-基、-CH₂-CH₂-CH₂-基、-O-CH₂-CH₂-基、-CH₂-O-CH₂-基、-NR7-CH

$_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{NR}_7-\text{CH}_2-$ 基を表し、 n は0または1を表し、Aは置換されていても良い窒素原子を一つ又は二つ含む芳香族複素環、または式(2)

【化8】

【0007】

【化8】



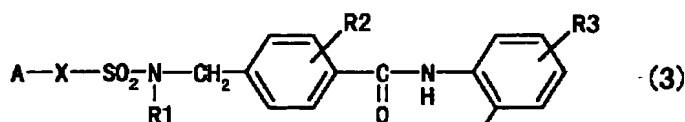
を表し、R1は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、ベンジル基を表し、R2～R6はそれぞれ独立して水素原

子、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシル基、シアノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のジアルキルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、または CO_2R_1 を表し、R7は水素原子、炭素数1～4のアルキル基、ベンジル基、 COR_1 基、 COPh 基を表す。]で表されるスルホンアミドベンズアミド誘導体又はそれらの薬理学的に許容される塩であり、また、

【0008】[2] 式(3)【化9】

【0009】

【化9】



【式中、X、A、R1～R7は前記と同義。】で表される[1]に記載のスルホンアミドベンズアミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩であり、また、

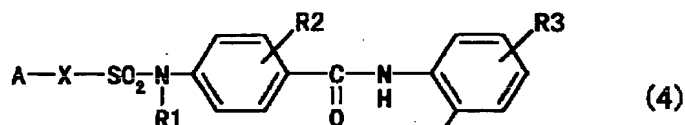
【0010】[3] Aが置換されていても良いピリジル基であり、Xが直接結合、 $-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{NR}$

$7-\text{CH}_2-$ 基である[2]に記載のスルホンアミドベンズアミド誘導体またはその薬理学的に許容される塩であり、また、

【0011】[4] 式(4)【化10】

【0012】

【化10】



【式中、A、X、R1～R3は前記と同義。】で表される[1]に記載のスルホンアミドベンズアミド誘導体およびその薬理学的に許容される塩であり、また、

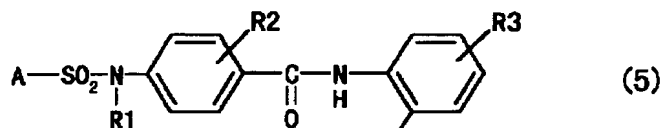
【0013】[5] Aが置換されていても良いピリジル基であり、Xが $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 基、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{NR}_7-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}_2$

$7-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{NR}_7-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基、 $-\text{CH}_2-\text{NR}_7-\text{CH}_2-$ 基である[4]に記載のスルホンアミドベンズアミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩であり、また、

【0014】[6] 式(5)【化11】

【0015】

【化11】

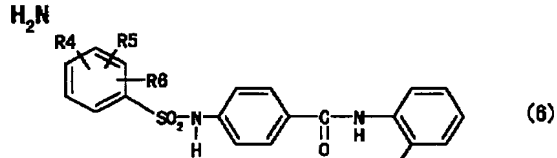


【式中、A、X、R1～R3は前記と同義。】で表される[1]に記載のスルホンアミドベンズアミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩であり、また、

【0016】[7] 式(6)【化12】

【0017】

【化12】



【式中、R4～R6は前記と同義。】で表される[1]に記載のスルホンアミドベンズアミド誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩であり、また、

【0018】[8] [1]～[7]のいずれか一項に

記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬品であり、また、

【0019】[9] [1]～[7]のいずれか一項に記載の化合物又はその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する制癌剤である。

【0020】

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。本発明でいう炭素数1～4とは、単位置換基あたりの炭素数を表す。すなわち、ジアルキル置換の場合は炭素数2～8を意味する。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。

【0021】炭素数1～4のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*so-プロピル基、*n*-ブチル基、*i*so-ブチル基、*sec*-ブチル基、*t*-ブチル基などを挙げることができる。

【0022】炭素数1～4のアルコキシ基とは、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*i*so-プロポキシ基、アリルオキシ基、*n*-ブトキシ基、*i*so-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*t*-ブトキシ基などを挙げることができる。炭素数1～4のアルキルアミノ基とは、例えば*N*-メチルアミノ基、*N*-エチルアミノ基、*N*-*i*so-プロピルアミノ基、*N*-*n*-プロピルアミノ基、*N*-*n*-ブチルアミノ基などを挙げることができる。

【0023】炭素数1～4のジアルキルアミノ基とは、アルキル基が同一の場合も、異なる場合も含まれ、例えば*N*、*N*-ジメチルアミノ基、*N*、*N*-ジエチルアミノ基、*N*-エチル-*N*-メチルアミノ基、*N*-メチル-*N*-*n*-プロピルアミノ基、*N*-エチル-*N*-*n*-プロピルアミノ基などを挙げることができる。炭素数1～4のアルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*

-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基などを挙げることができる。

【0024】窒素原子を一つあるいは二つ含む芳香族複素環とは、例えばピリジル基、ピリミジル基、ピラジニル基、ピロリル基、イミダゾリル基、チアゾイル基、オキサゾイル基、キノリル基、イソキノリル基等を挙げることができる。

【0025】薬学的に許容される化合物の塩とは、この分野で常用される塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸などの無機酸の他、酢酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩も化合物の塩として挙げることができる。

【0026】式(1)の化合物がカルボキシル基などの酸性基を有する場合は、リチウム、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属、メチルアミン、エチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ベンジルアミンなどの有機塩基、アンモニアなどの無機塩基との塩も化合物の塩として挙げることができる。

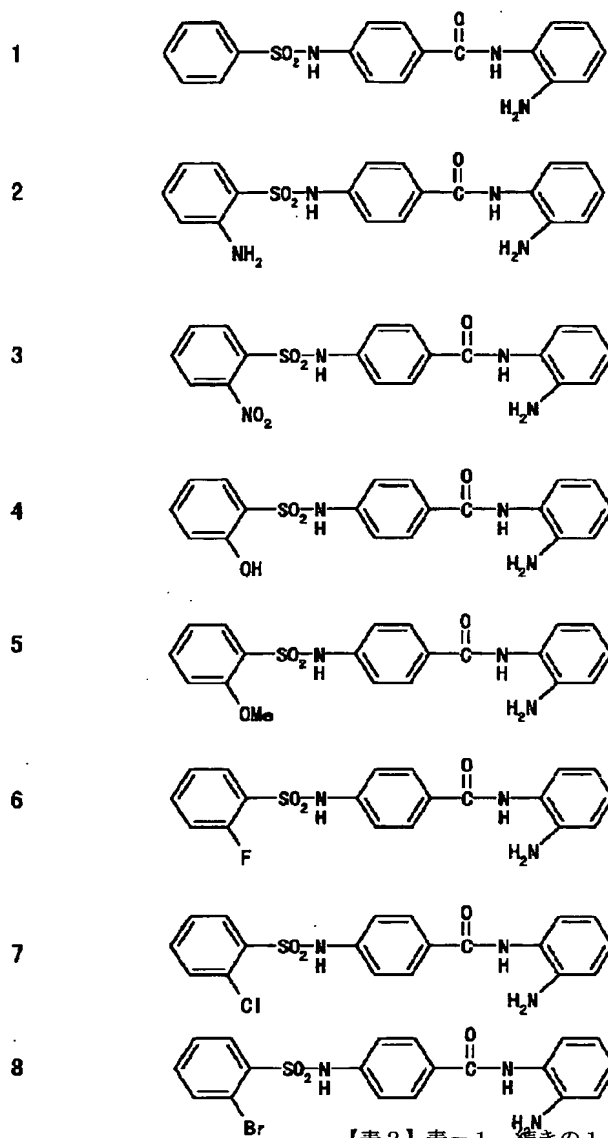
【0027】医薬品とは、制癌剤または自己免疫疾患、皮膚病、寄生虫感染症などの治療および/または改善薬を挙げることができる。有効成分として含有するとは、製剤中に式(1)で表される化合物を一つまたは複数含有することである。式(1)の化合物が不斉炭素をもつ場合、これらはそのラセミ体、それぞれの光学活性体全てを含む。以下、本発明の式(1)で表される代表化合物を表-1〔表1～表30〕に具体的に例示する。なお、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【0028】

【表1】表-1

化合物番号

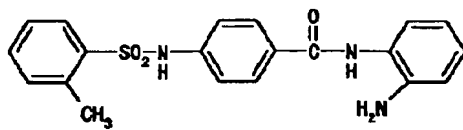
構造式



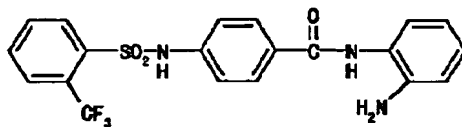
【0029】

【表2】表-1 続きの1

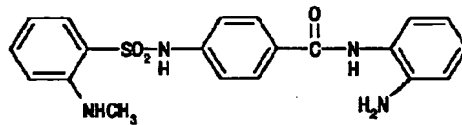
9



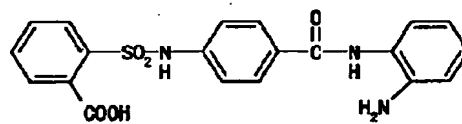
10



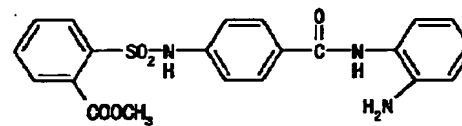
11



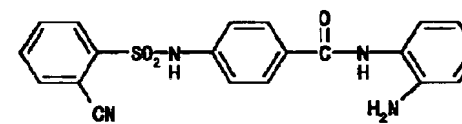
12



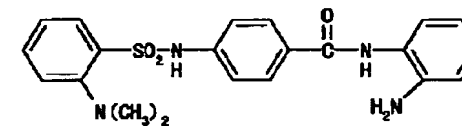
13



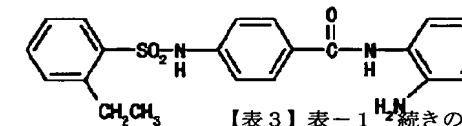
14



15

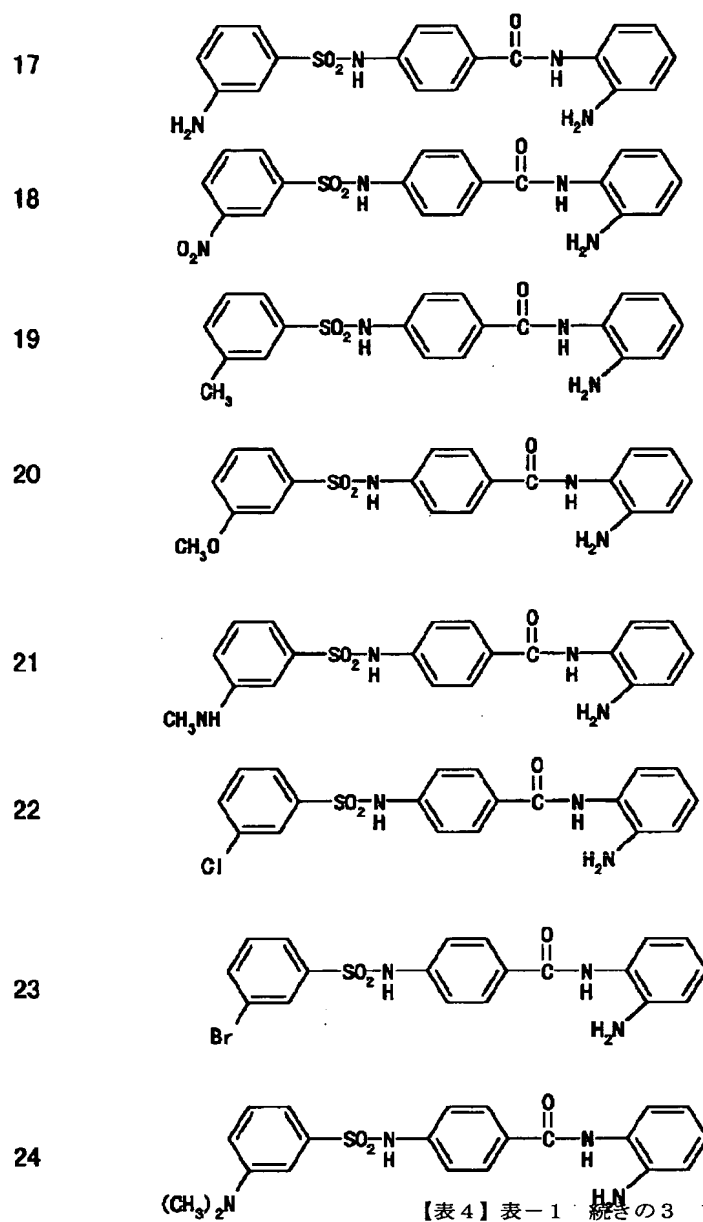


16



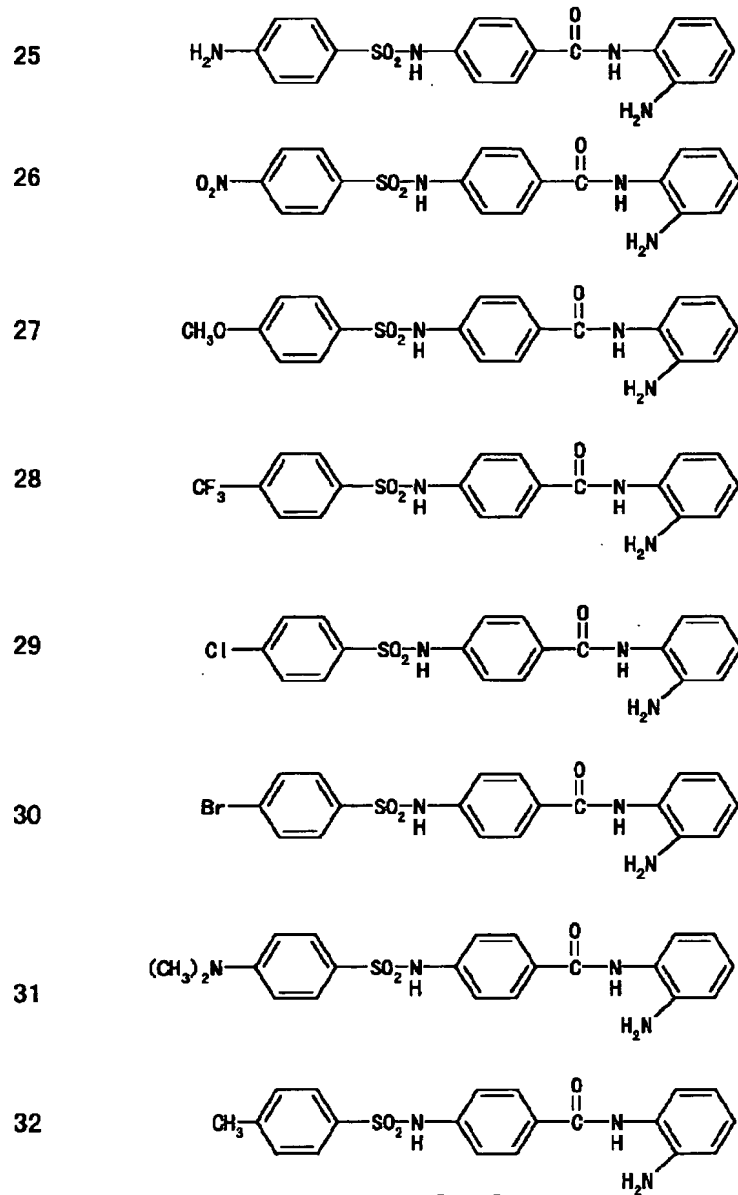
【0030】

【表3】表-1 続きの2



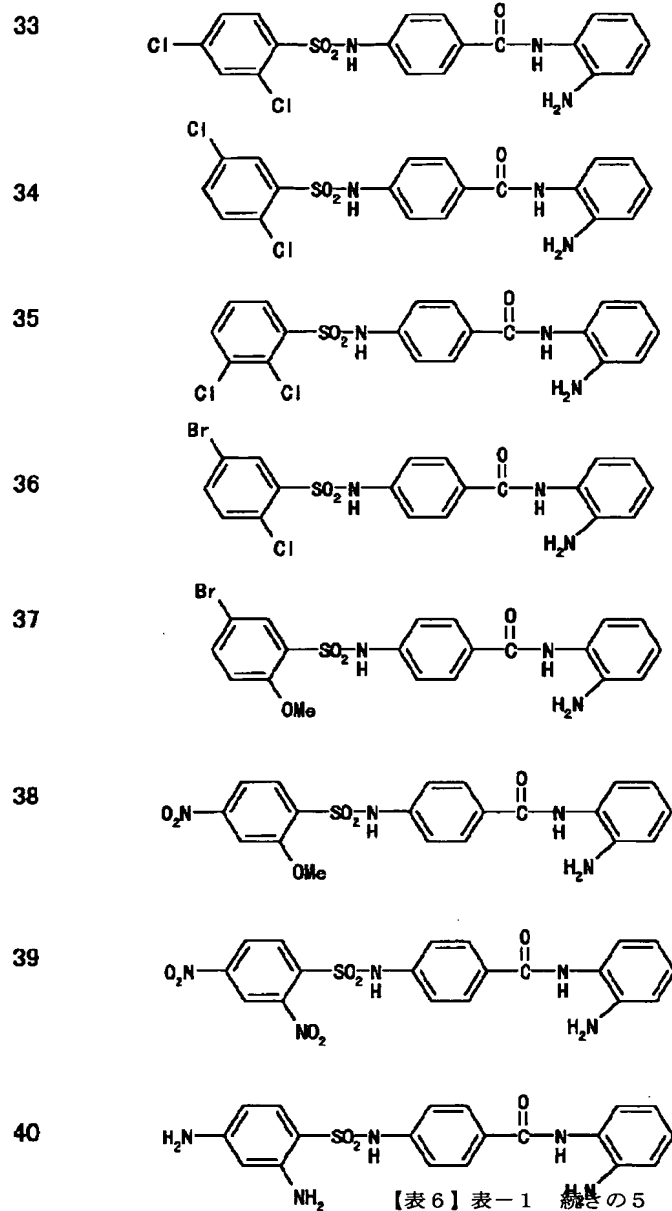
【 0 0 3 1 】

【表4】表-1 続きの3



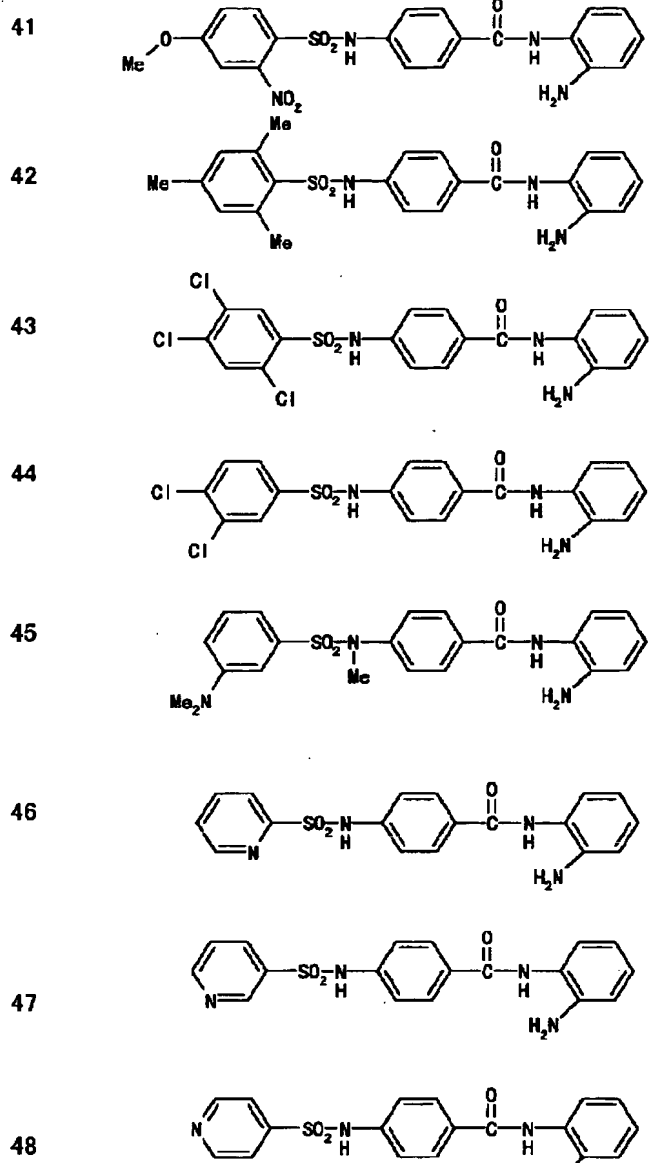
【0032】

【表5】表-1 続きの4



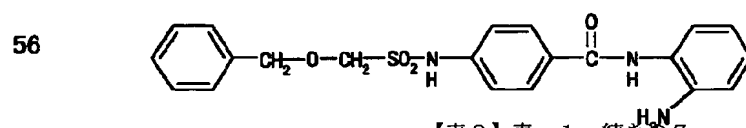
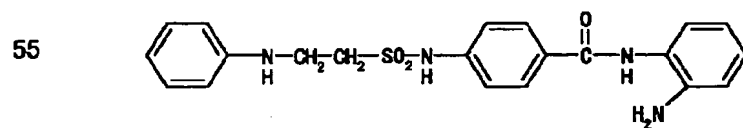
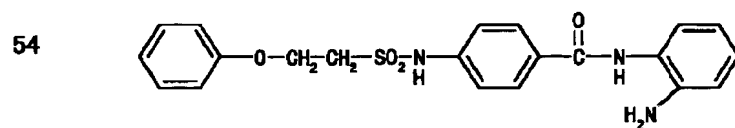
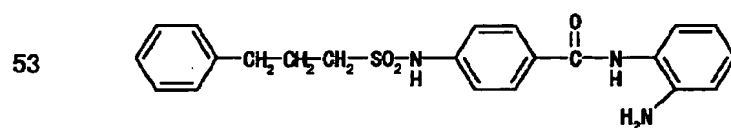
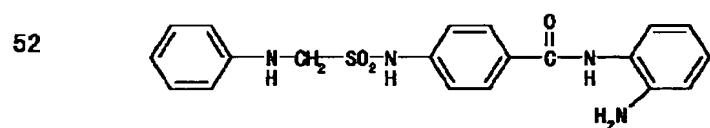
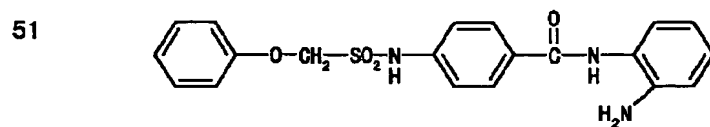
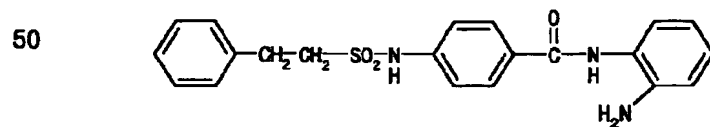
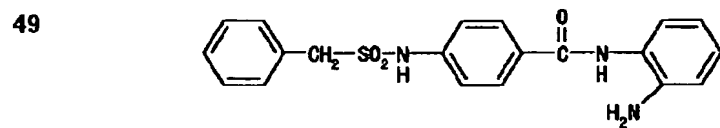
【0033】

【表6】表-1 続きの5



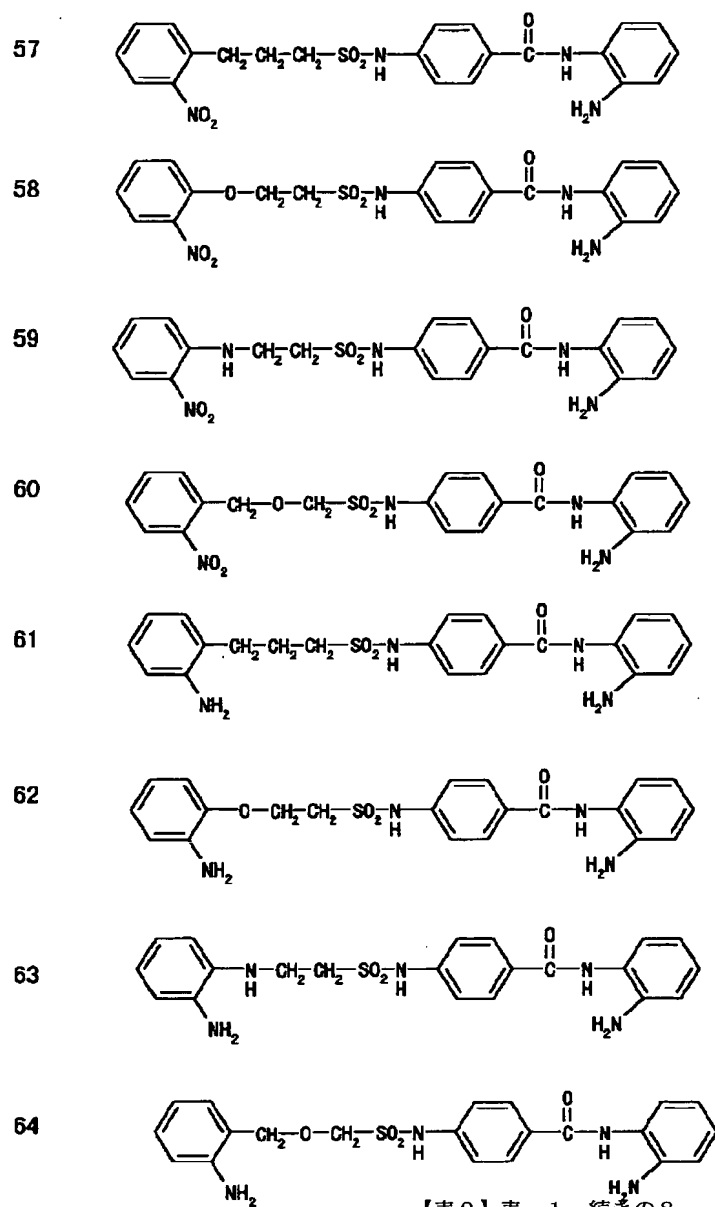
【 0 0 3 4 】

【表 7】 表-1 続きの 6



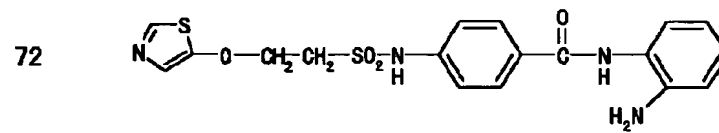
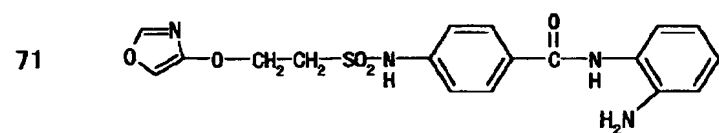
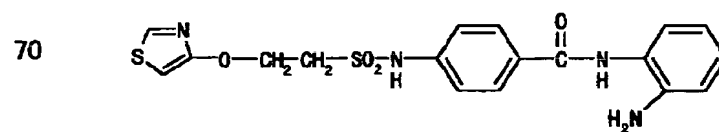
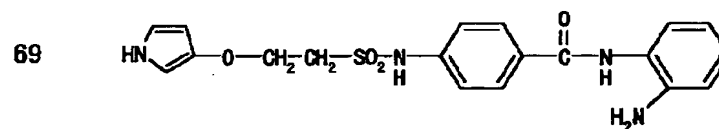
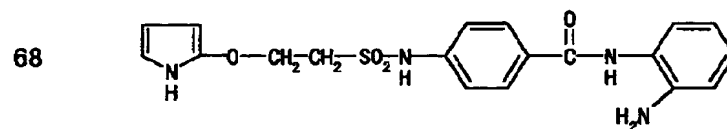
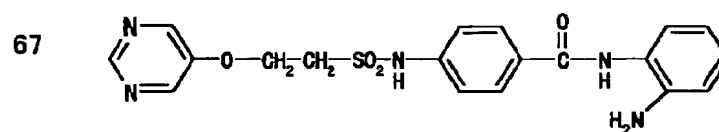
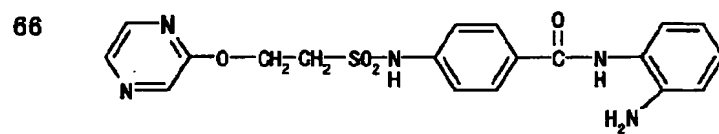
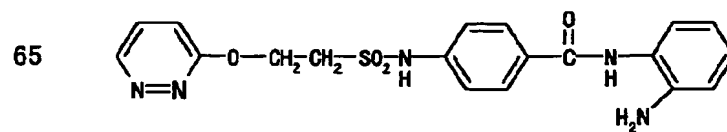
【 0 0 3 5 】

【表8】表-1 続きの7



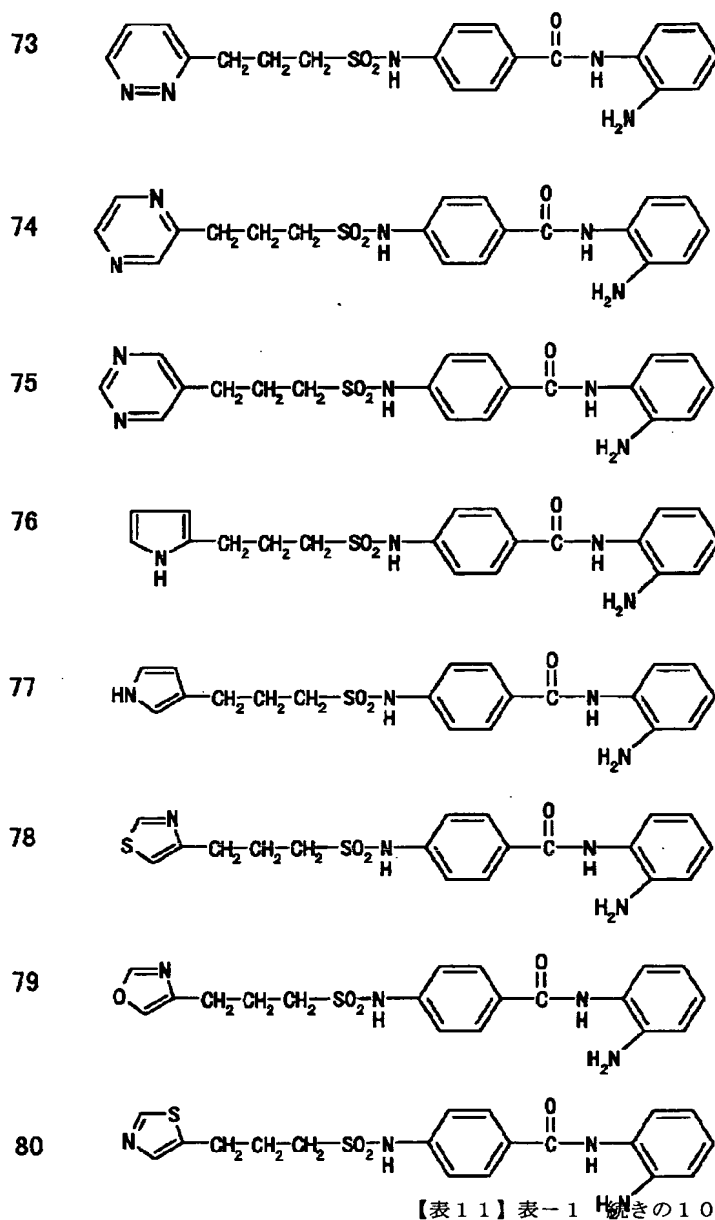
【0036】

【表9】表-1 続きの8



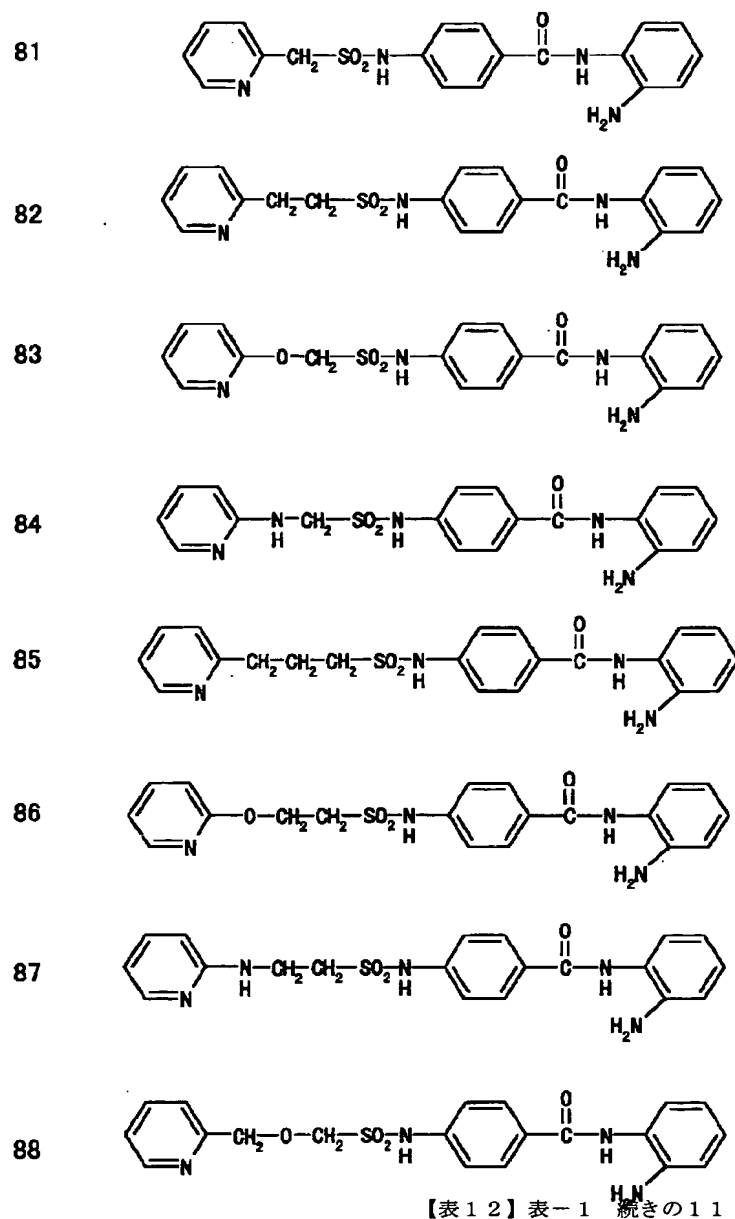
【0037】

【表10】表-1 続きの9



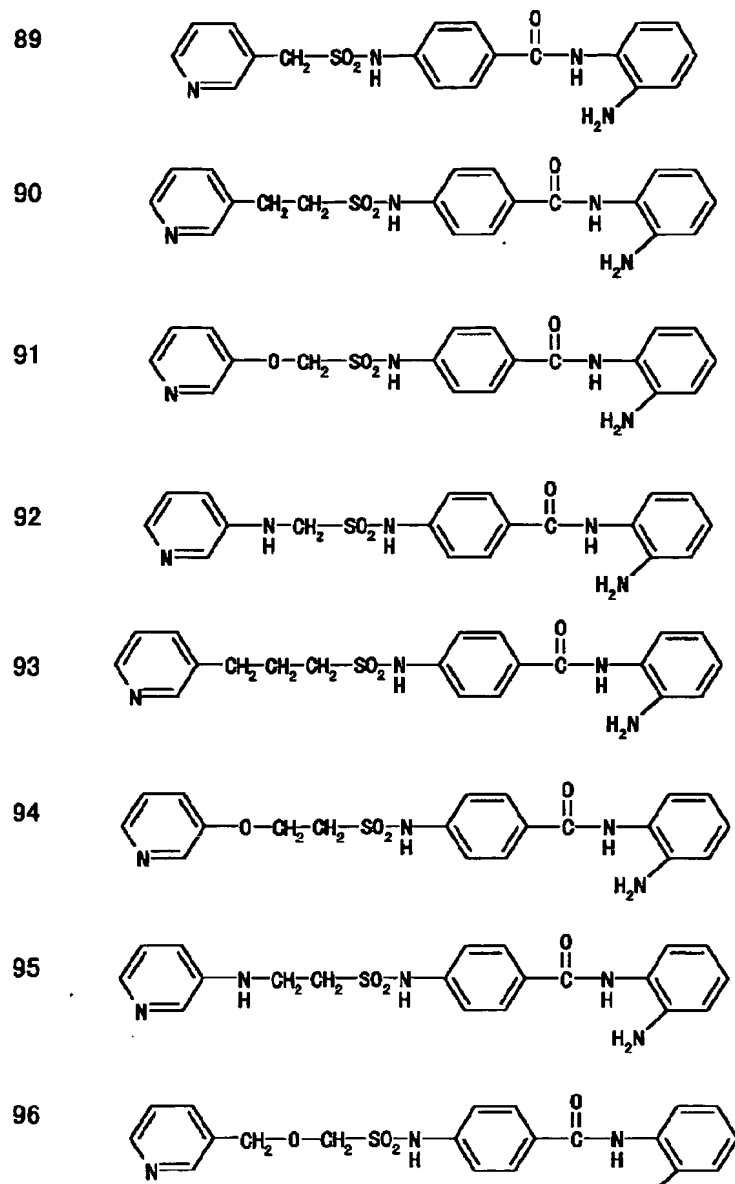
【0038】

【表11】表-1 試みの10



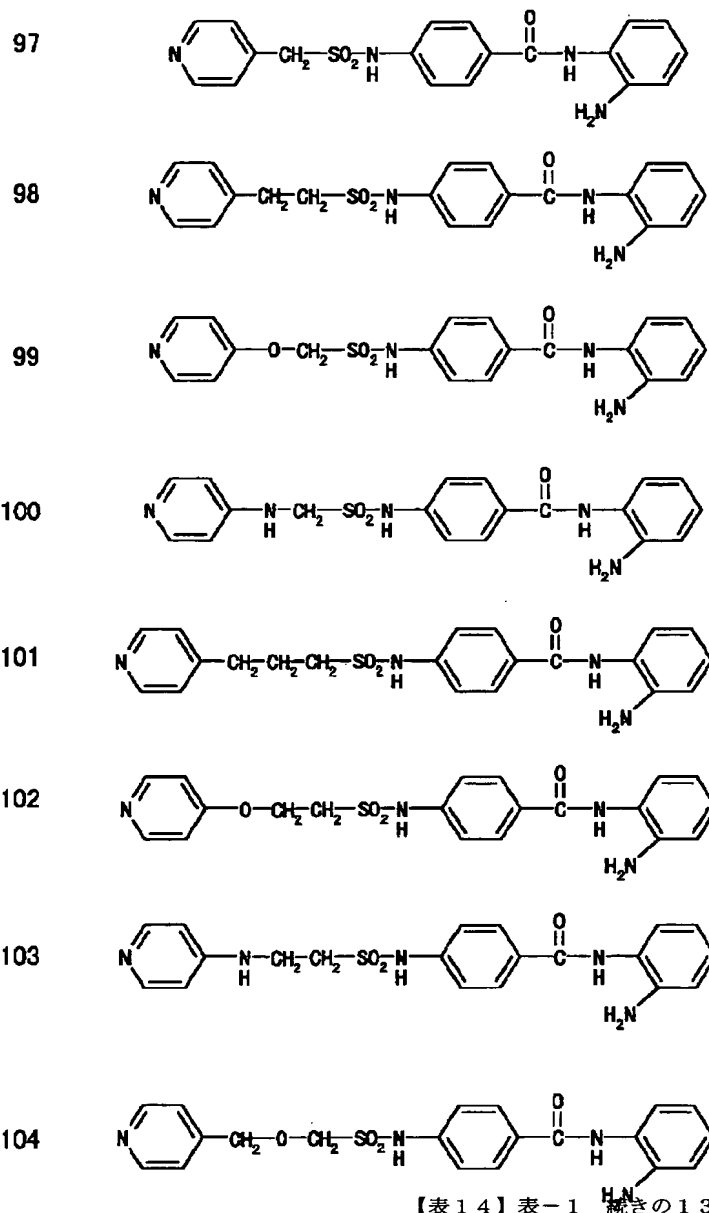
【0039】

【表12】表-1 続きの11



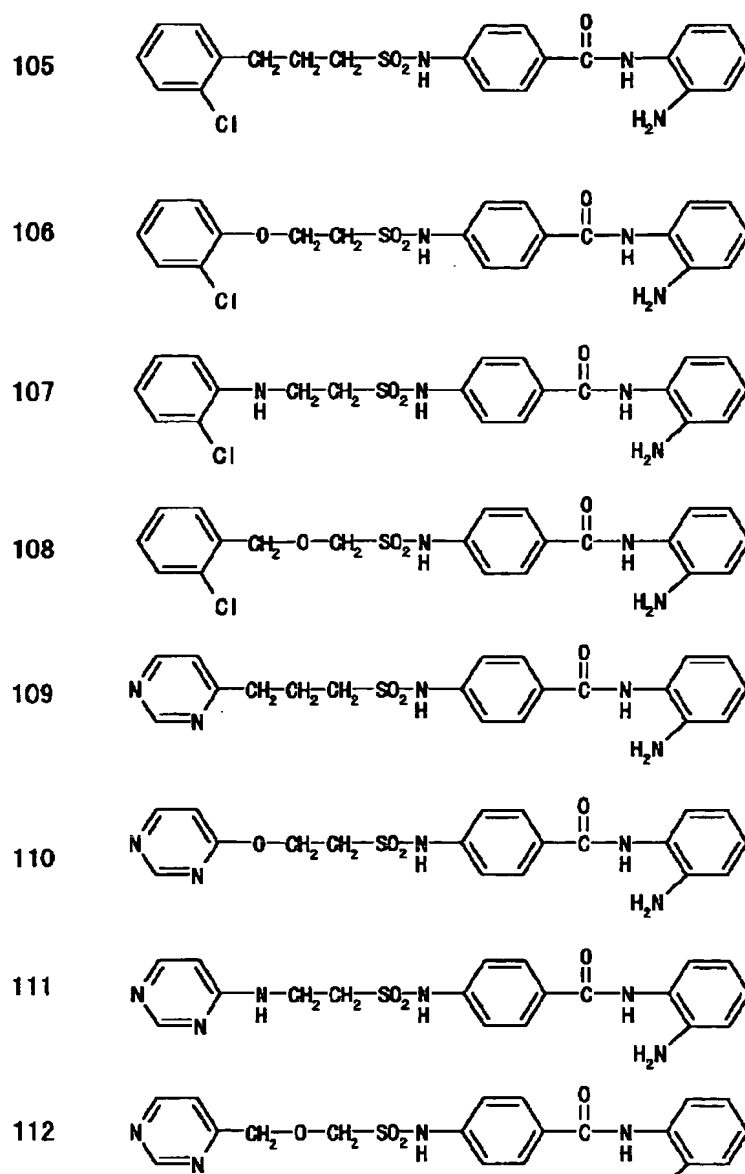
【0040】

【表13】表-1 続きの12



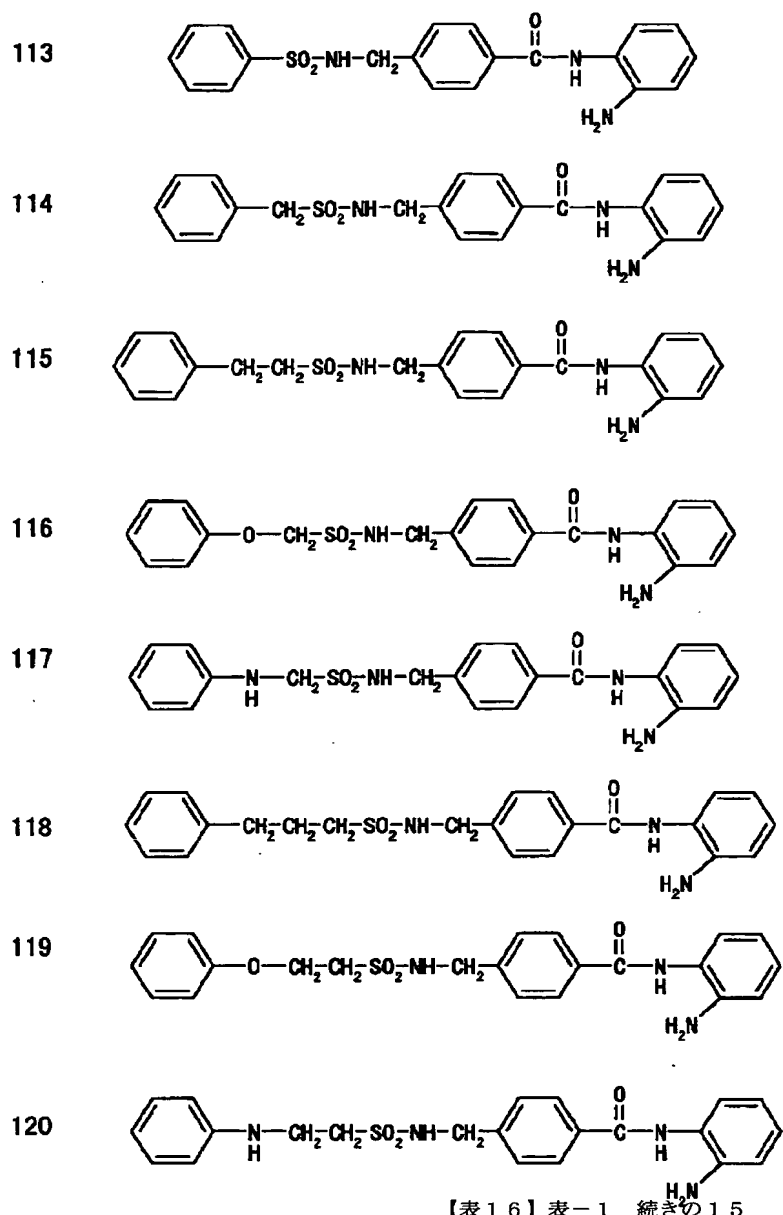
【0041】

【表14】表-1 脱きの13



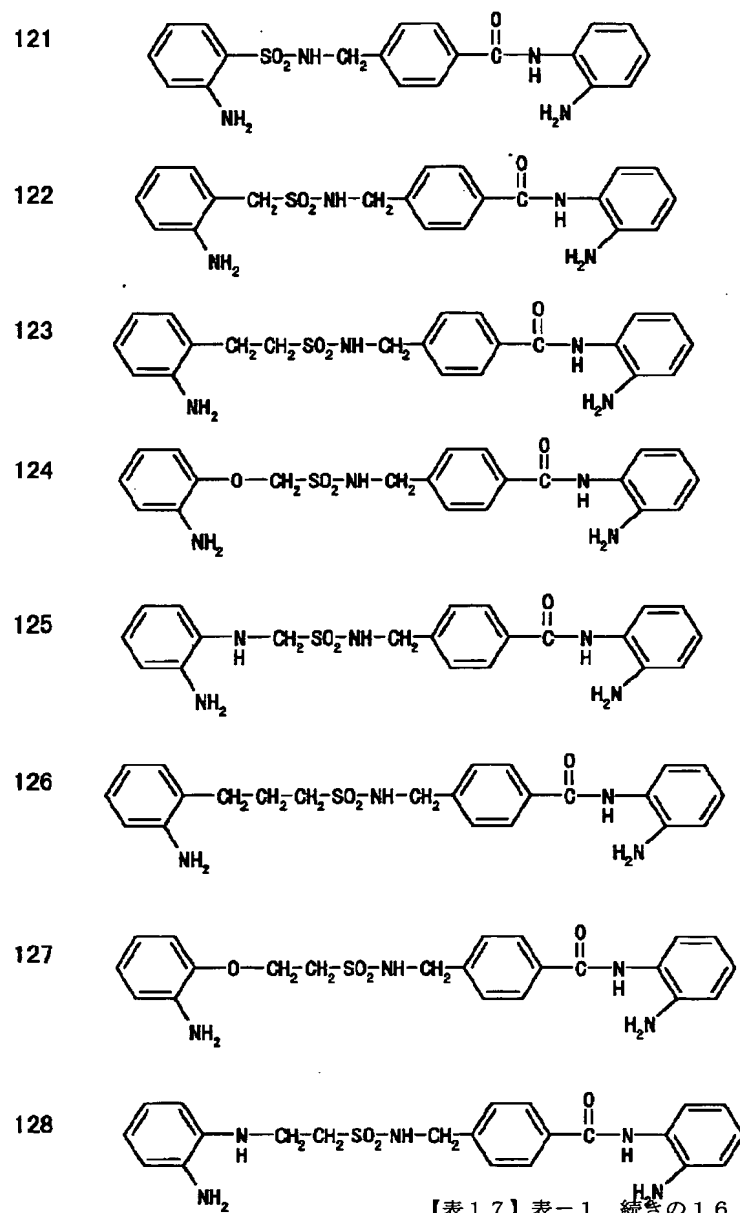
【 0 0 4 2 】

【表 1 5】表-1 続きの 1 4



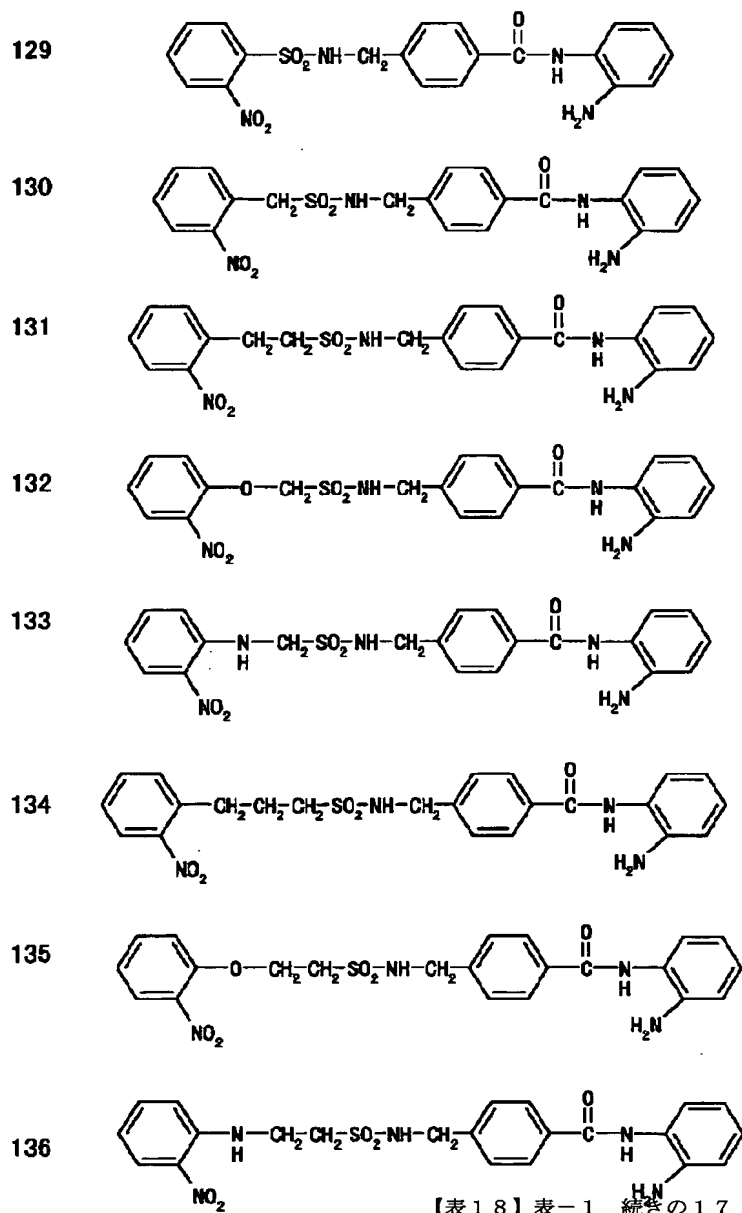
【 0 0 4 3 】

【表 1 6】表-1 続きの 1 5



【 0 0 4 4 】

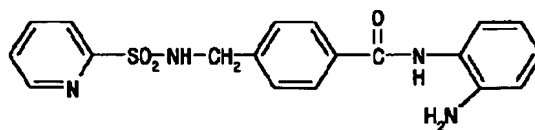
【表17】表-1 続きの16



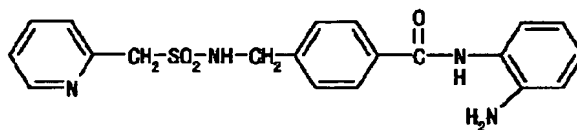
【 0 0 4 5 】

【表18】表-1 続きの17

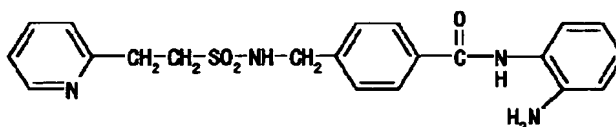
137



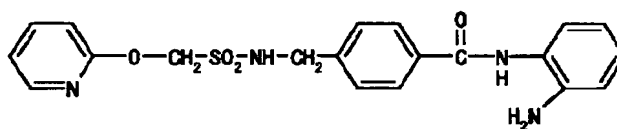
138



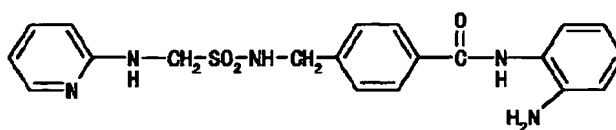
139



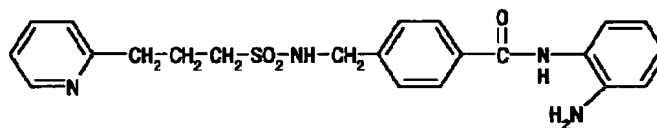
140



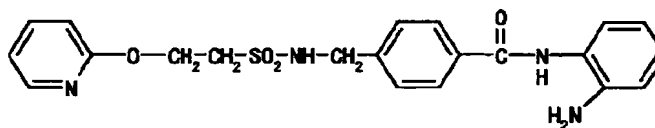
141



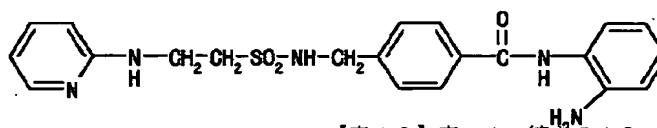
142



143

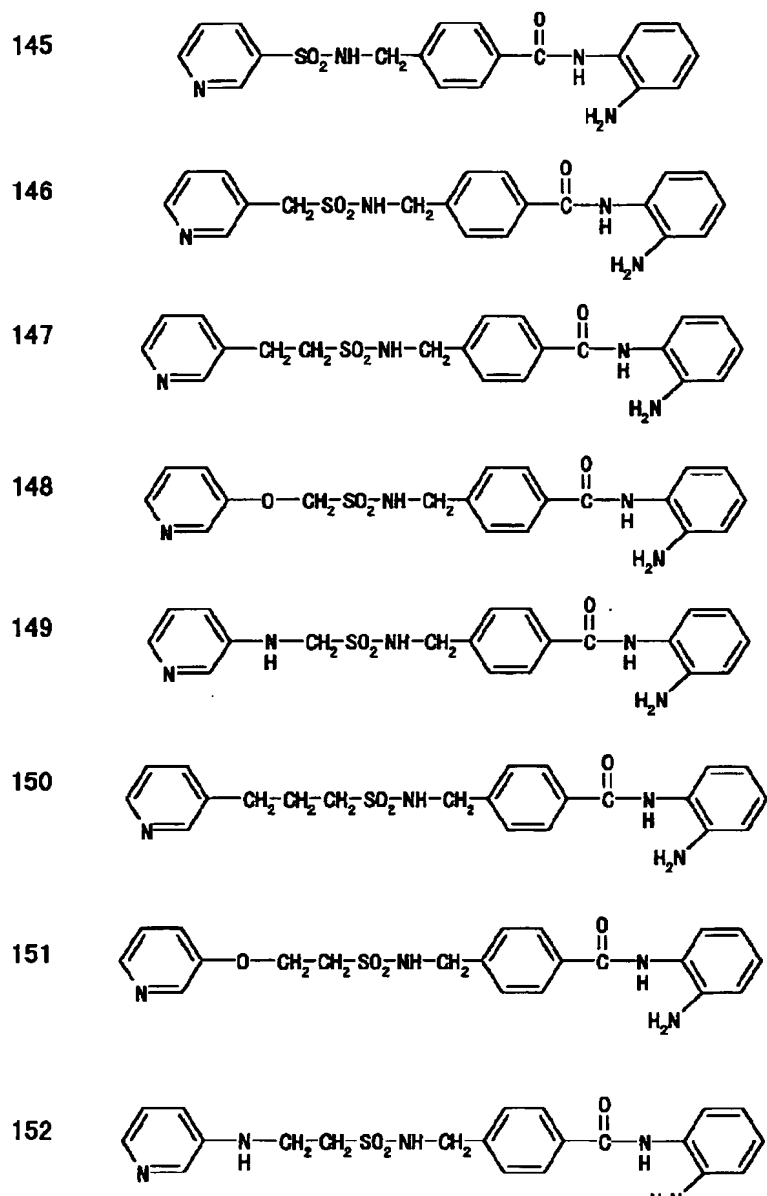


144



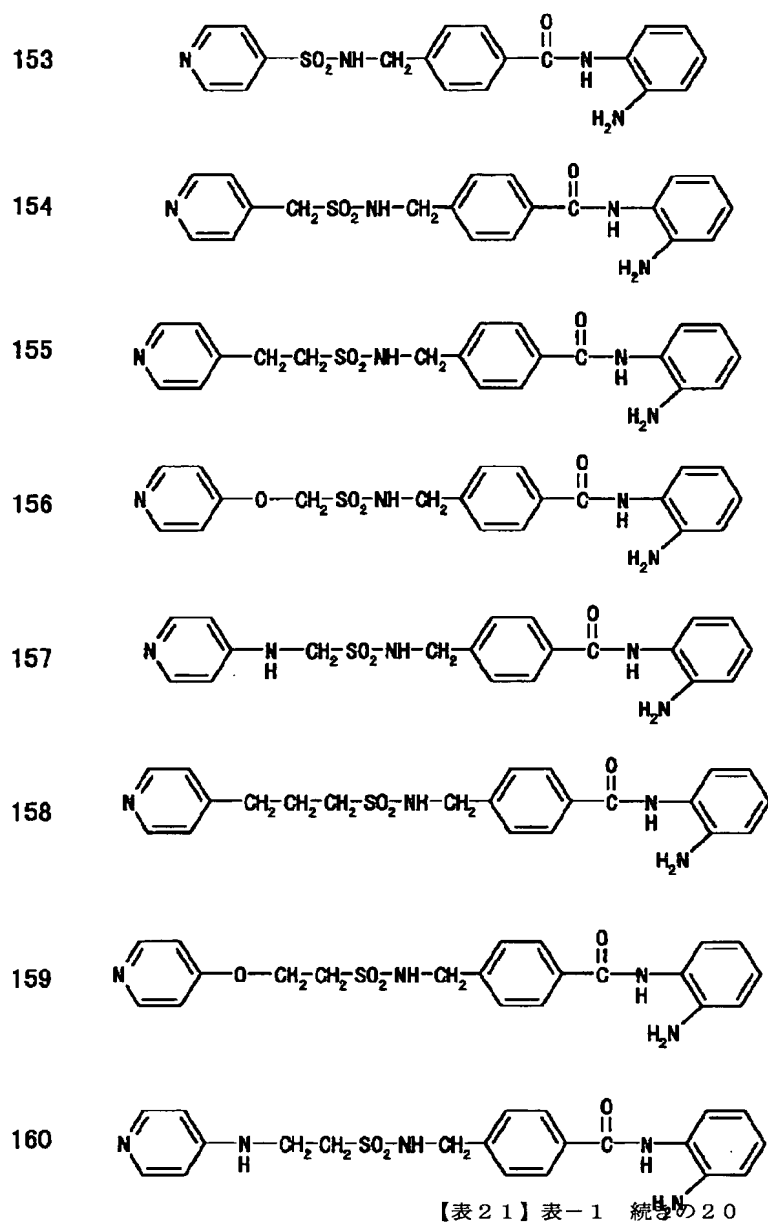
【 0 0 4 6 】

【表19】表-1 続きの18



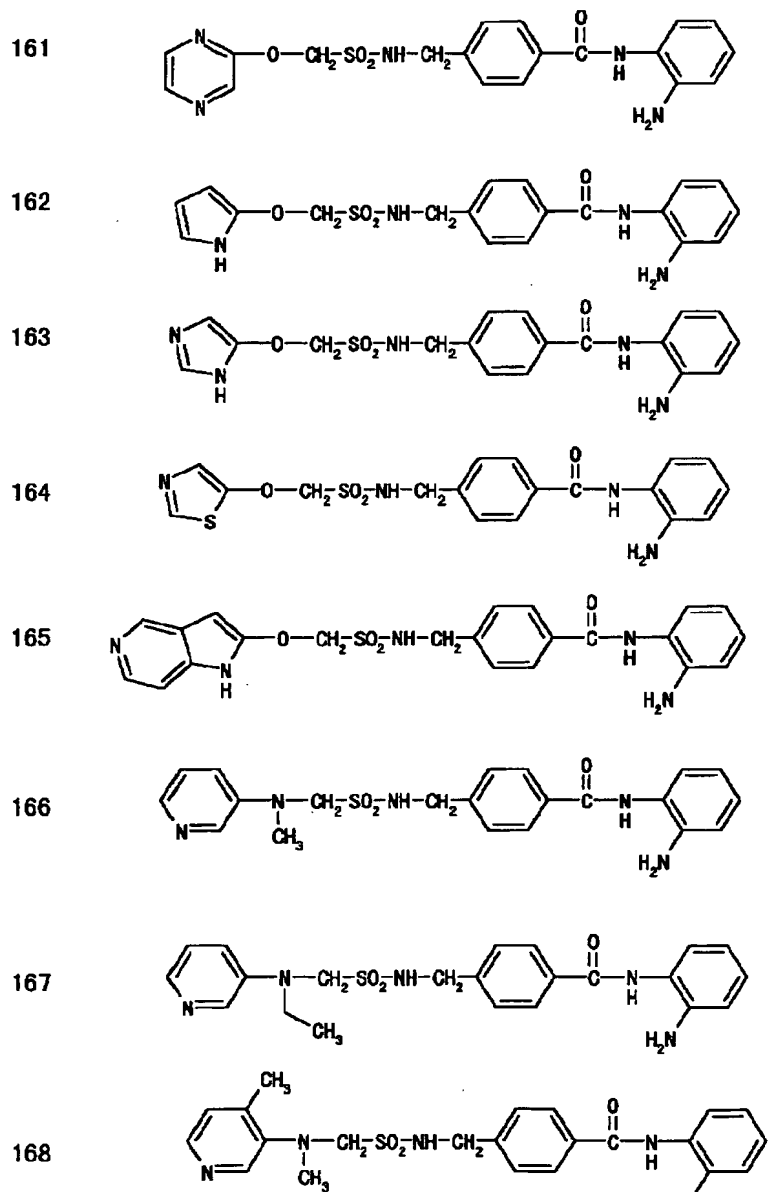
【0047】

【表20】表-1 続きの19



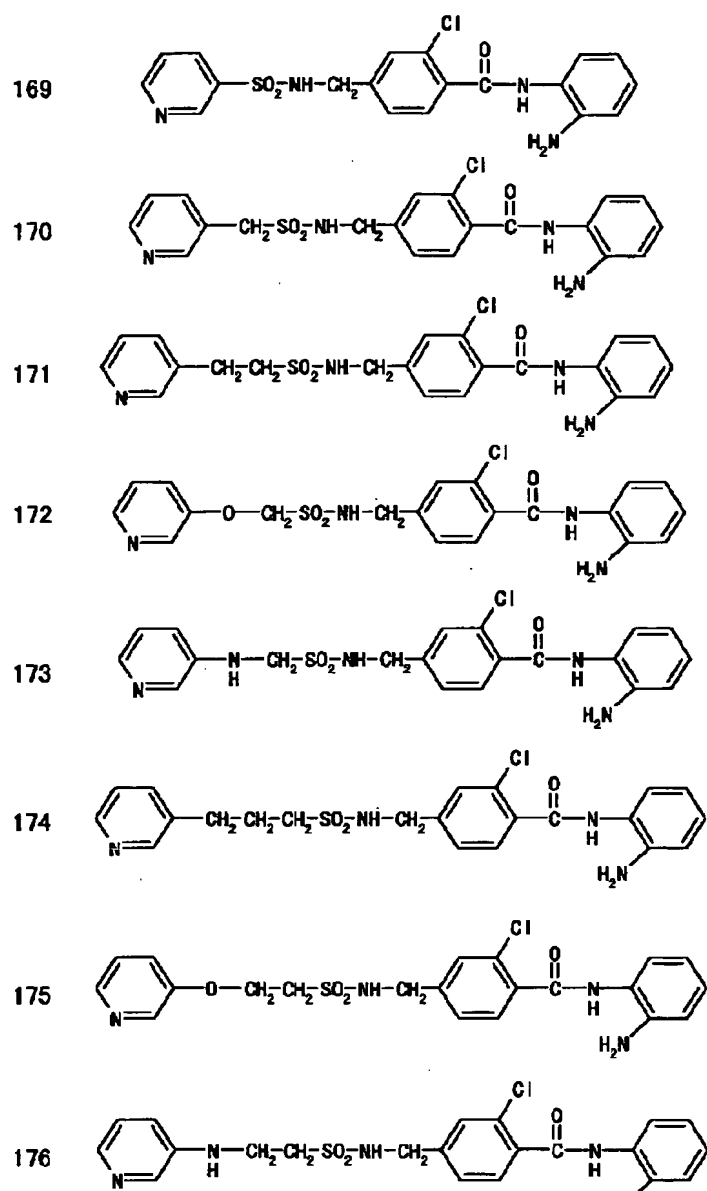
【 0 0 4 8 】

【表 2 1】表-1 続きの 2 0



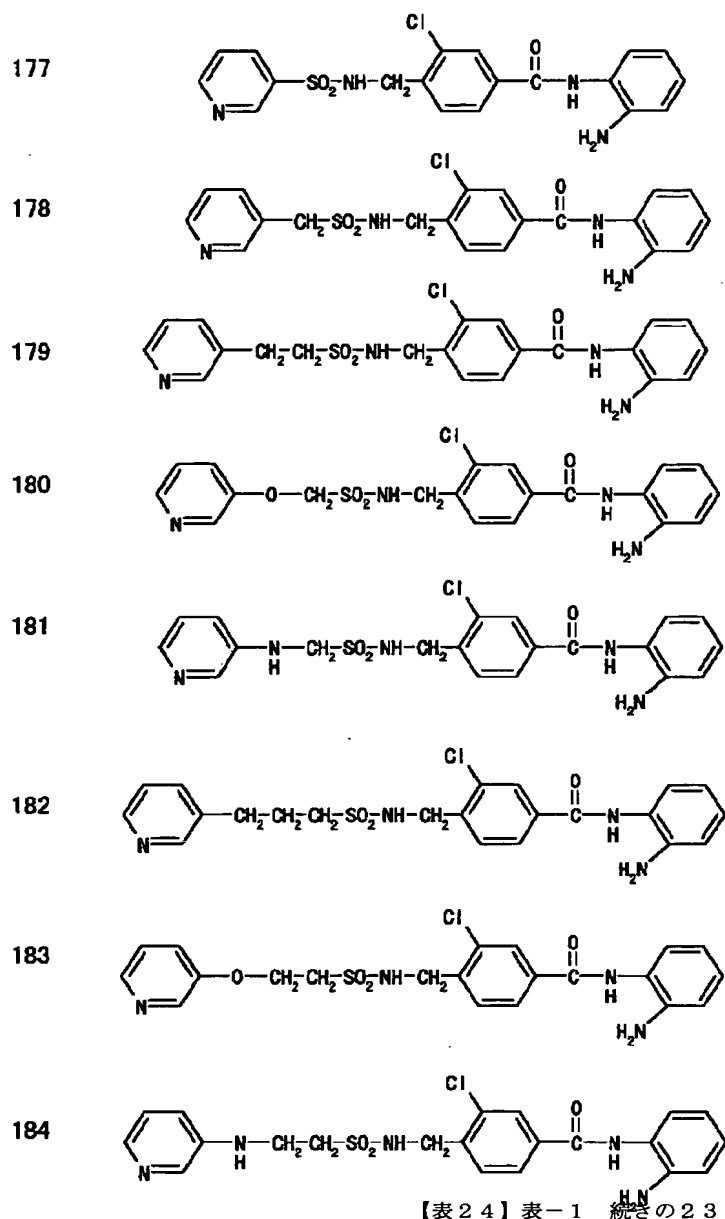
【0049】

【表22】表-1 続き 21



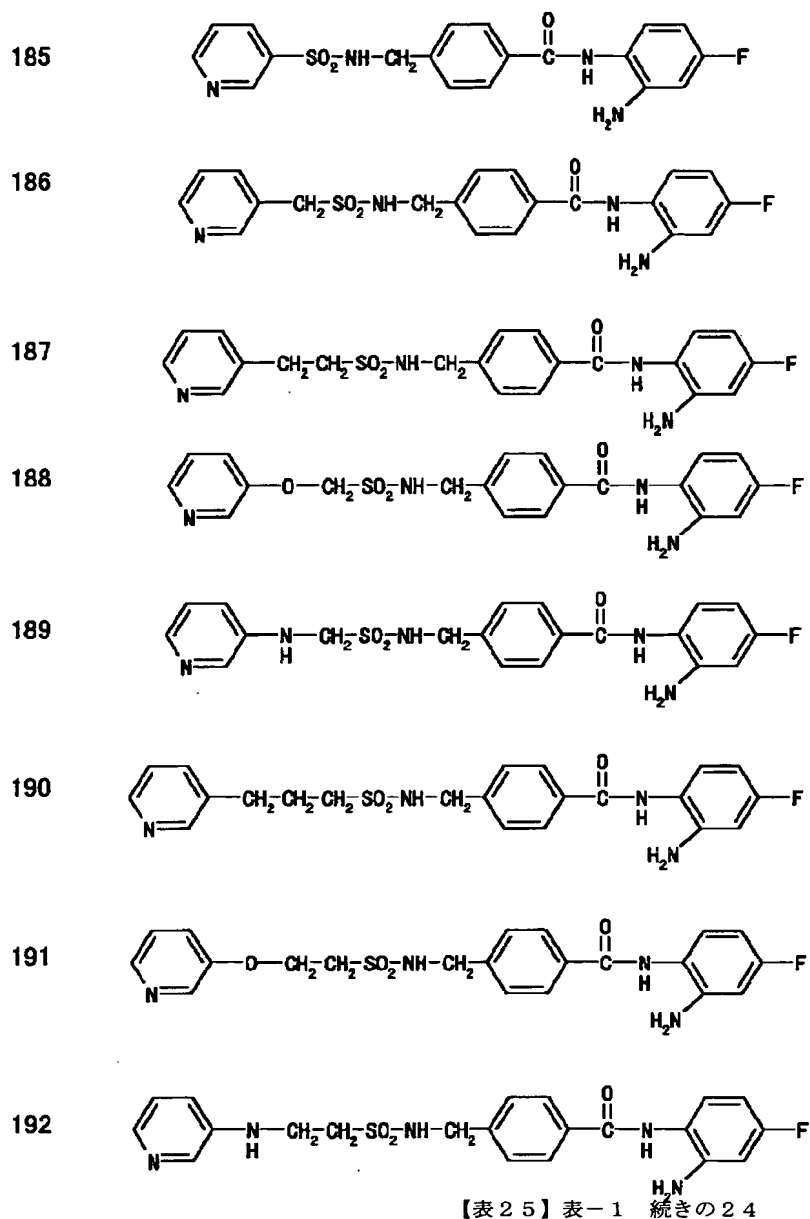
【 0 0 5 0 】

【表 2 3】表-1 続きの 2 2



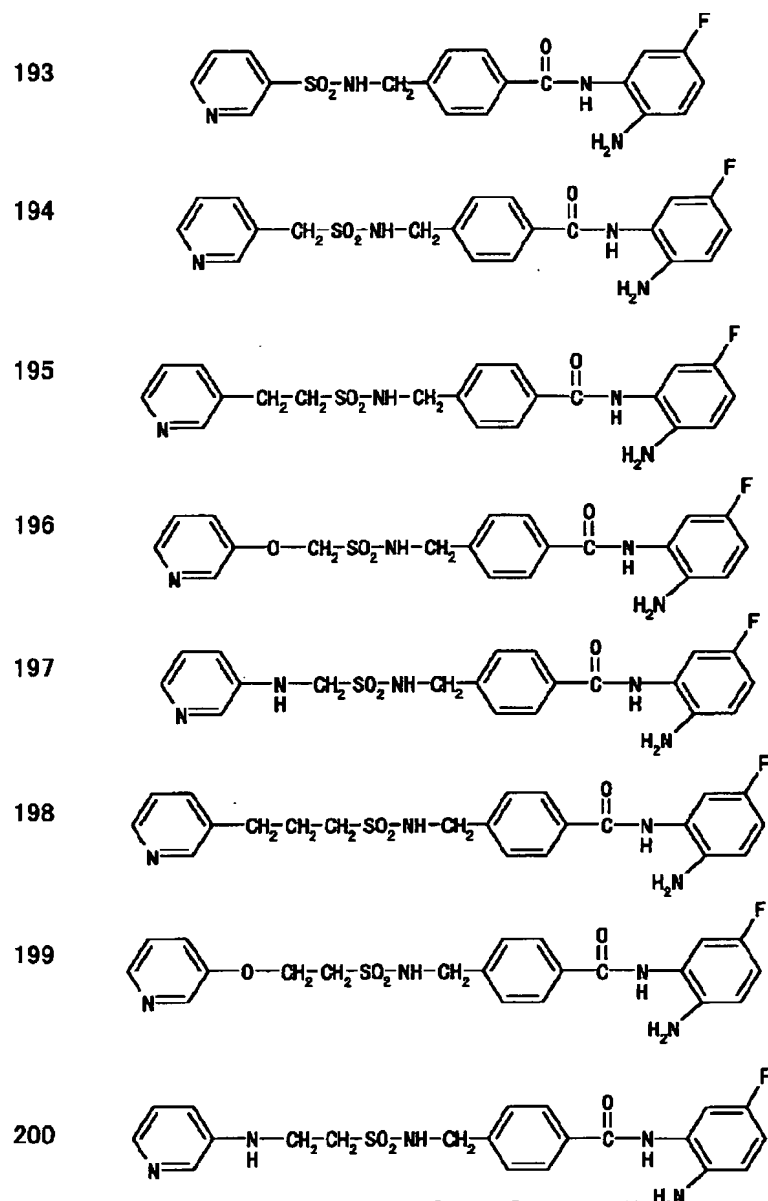
【 0 0 5 1 】

【表 2 4】 表-1 総その 2 3



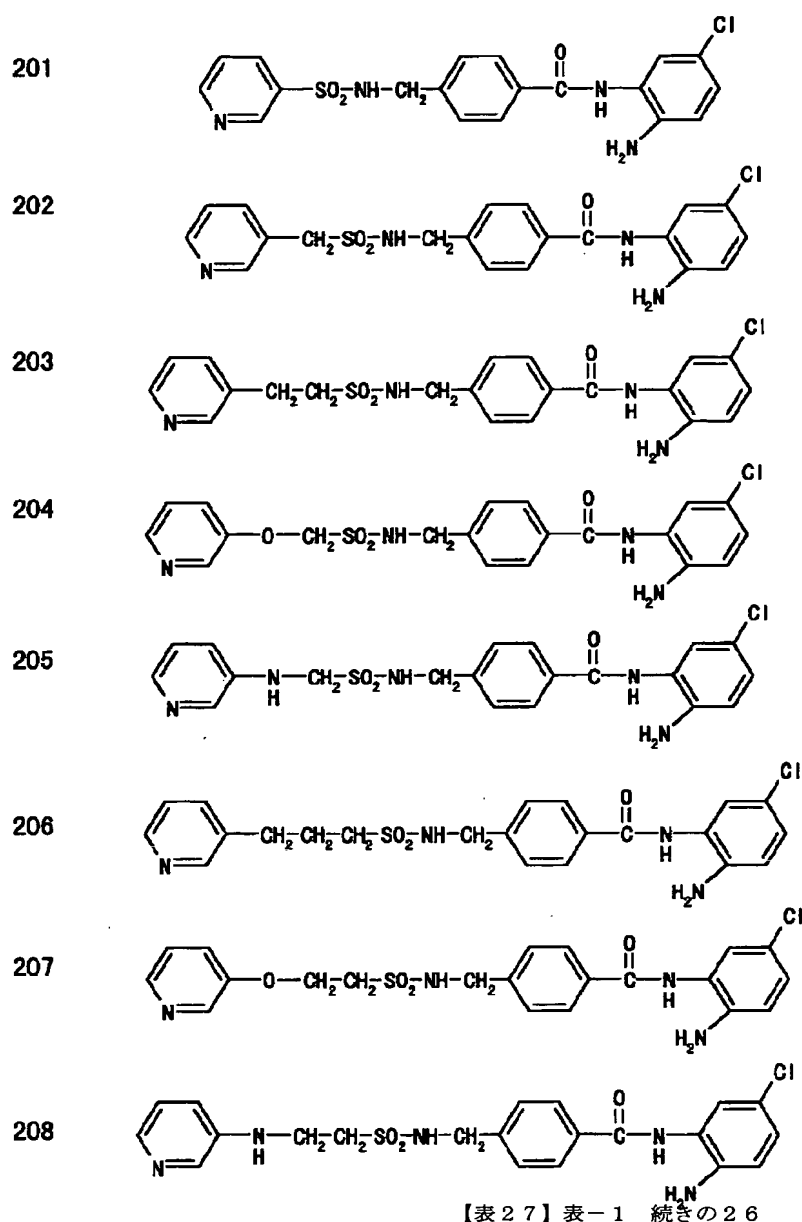
【0052】

【表25】表-1 続きの24



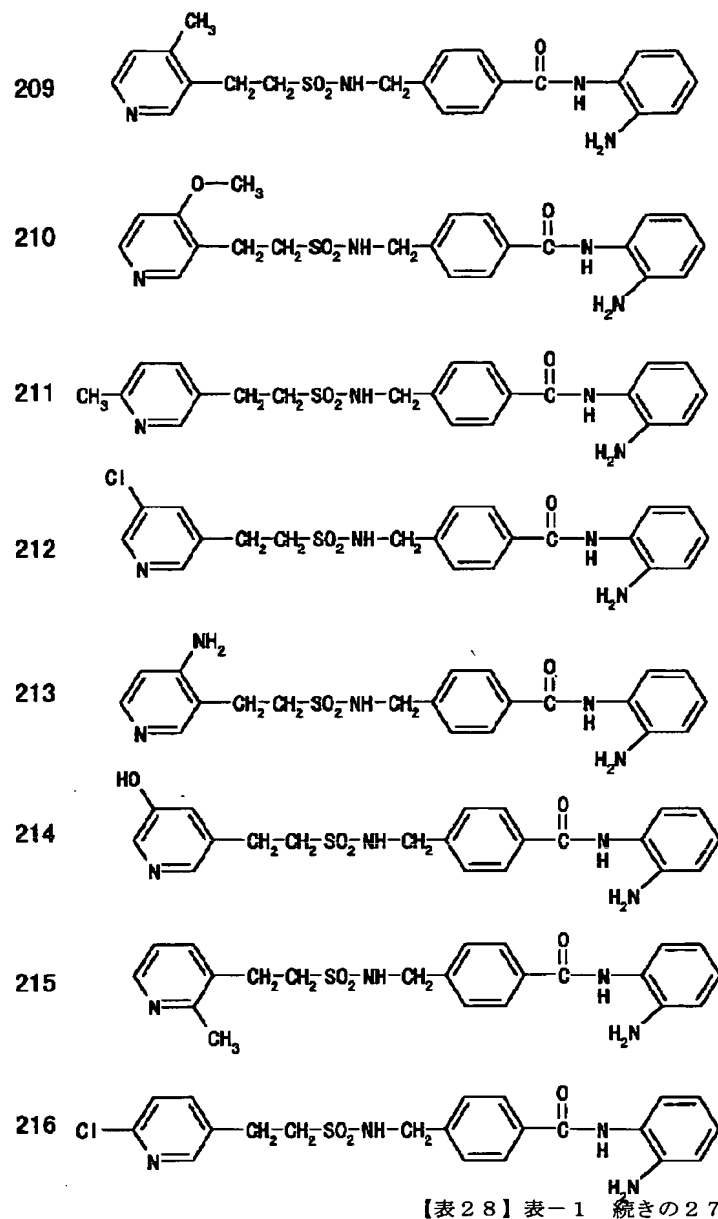
【0053】

【表26】表-1 続きの25



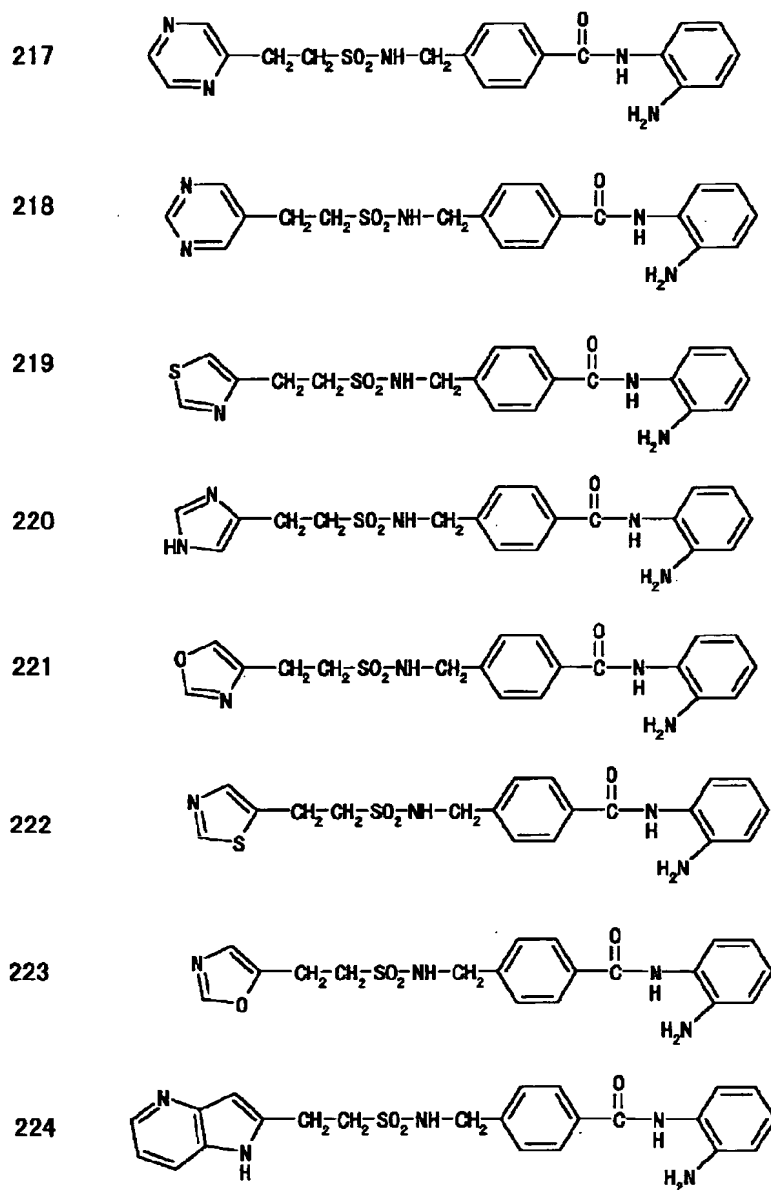
【 0 0 5 4 】

【表 2 7】表-1 続きの 2 6



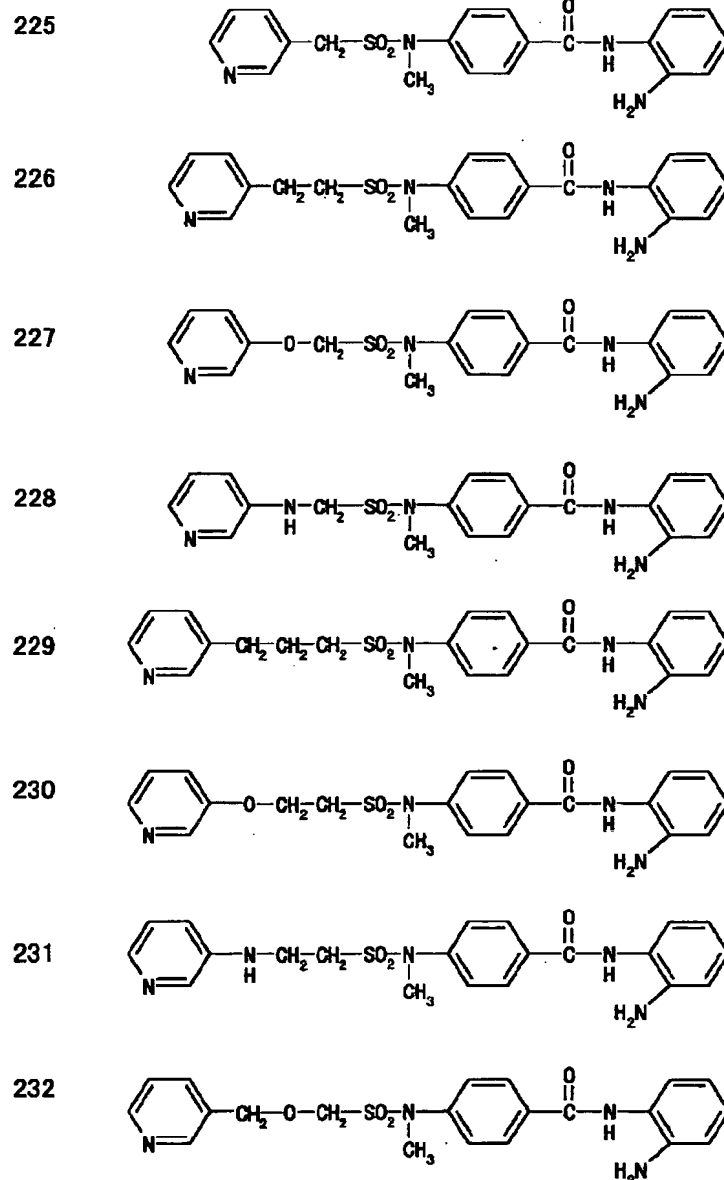
【 0 0 5 5 】

【表 2 8】表-1 続きの 2 7



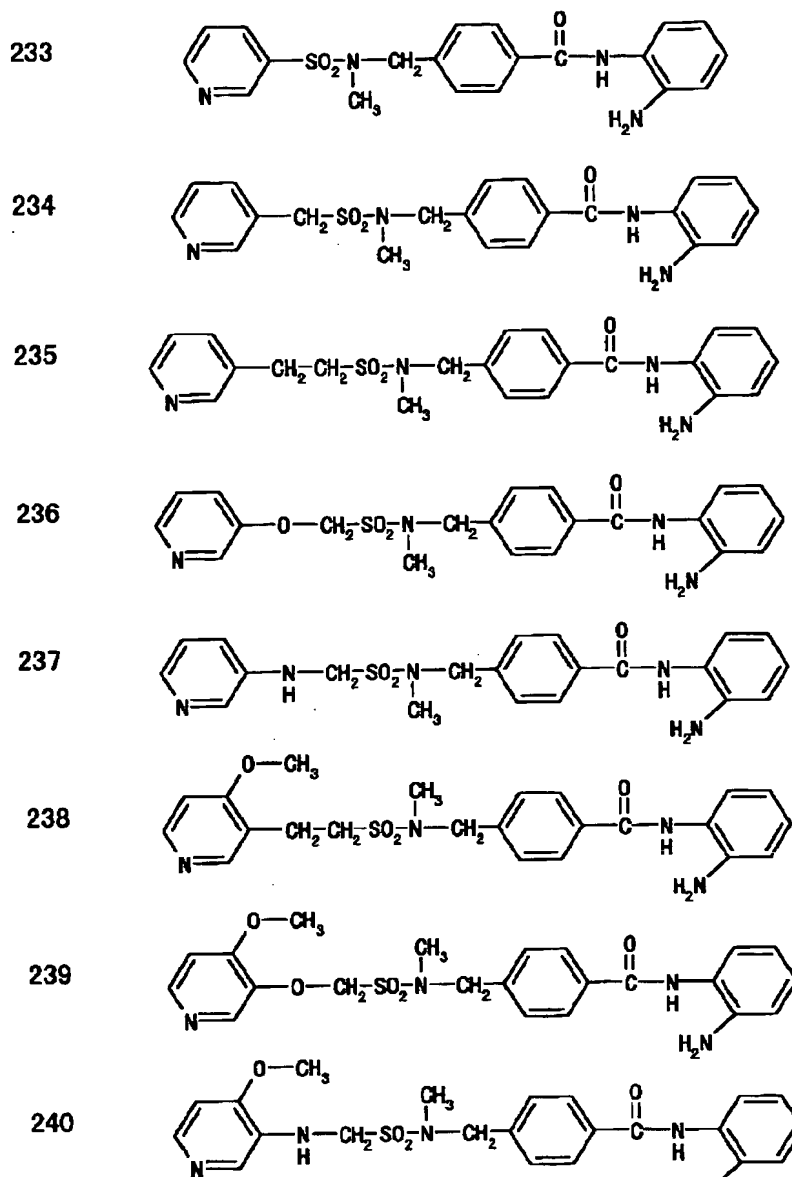
【 0 0 5 6 】

【表 2 9】表-1 続きの 2 8



【 0 0 5 7 】

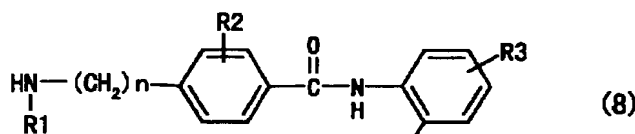
【表 3 0】表-1 続きの 2 9



本発明の化合物は、例えば下記のような方法により製造
 することができる。(a) 式 (7) [化13]

【0058】

【化13】



〔式中R1、R2、R3、nは上記と同義。Eはt-ブト

キカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等の通
 用基を表す。〕で表される化合物と式 (8)

【化14】

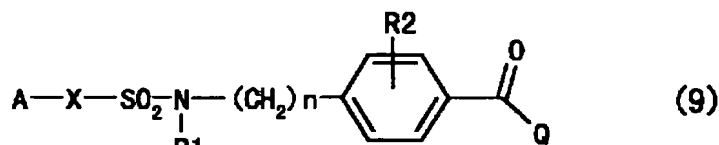
【0059】

【化14】

常のペプチド形成反応に用いられる保護基と結合したアミノ基あるいはニトロ基を表す。] で表される化合物とを縮合反応に付すか、(b) 式 (9) [化15]

【0060】

【化15】



[式中、A、X、R1、R2、n、Qは上記と同義。] で表される化合物と式 (10) [化16]

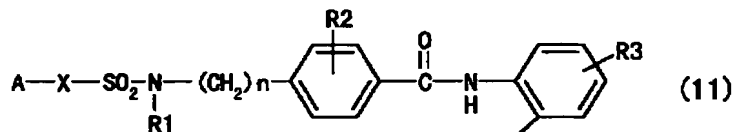
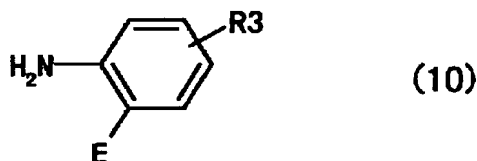
[式中、R3、Eは上記と同義。] で表される化合物を縮合反応する事によって得られる式 (11) [化17]

【0061】

【化16】

【0062】

【化17】



[式中、A、X、R1、R2、R3、n、Eは上記と同義。] で表される化合物のEの保護基の脱保護あるいはニトロ基の還元により得る事ができる。

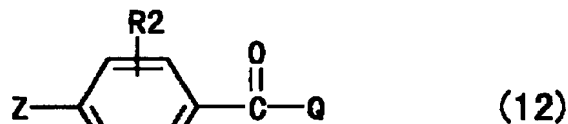
【0063】式 (7) で表される化合物は市販されているか、既知の化合物であり容易に合成されるか、新規化合物の場合は既に報告されている公知化合物の合成法を応用する事により製造する事が可能である。例えば、新規スルホニルクロライドはケミシェ・ベリヒテ (Chem. Ber.), vol. 90, 841 (1957)、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.), vol. 6, 307

(1963)、ケミストリー・レターズ (Chem. Lett.) 1992, 1483、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.), vol. 59, 1837 (1937)、vol. 78, 2171 (1956)、などに記載されている合成法を応用した方法により製造する事ができる。

【0064】式 (8) で表される化合物は、既知の化合物であり容易に合成されるか、式 (12) [化18]

【0065】

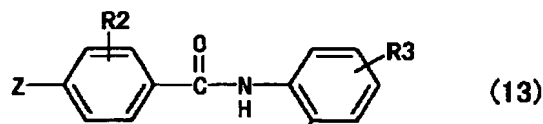
【化18】



[式中、Zはニトロ基またはトーチキンカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、トリフルオロアセチル基、アセチル基などで保護されたアミノ基またはアミノメチル基を表す。R2、Qは上記と同義。] で表される化合物と、式 (10) で表される化合物を縮合する事により得られる式 (13) [化19]

【0066】

【化19】

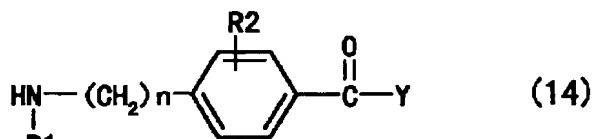


[式中、Z、E、R2、R3、Eは上記と同義。] で表される化合物のZ中のニトロ基の還元あるいは保護基の脱保護によって得る事ができる。

【0067】式 (9) で表される化合物は既知の化合物であり容易に合成されるか、式 (7) で表される化合物と式 (14) [化20]

【0068】

【化20】

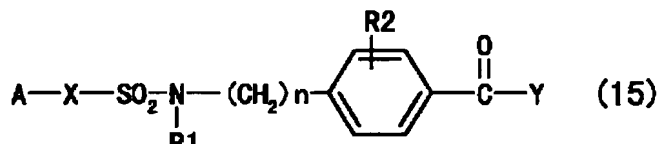


【式中、R1、R2、nは上記と同義。Yは炭素数1～4のアルコキシ基、ベンジルオキシ基、ヒドロキシ基を表す。】で表される化合物を縮合する事によって得られる

式(15)【化21】

【0069】

【化21】



【式中、A、X、R1、R2、Yは上記と同義。】で表される化合物のY中のアルコキシ基の脱保護によって得る事ができる。式(10)で表される化合物は市販されているか、公知化合物であり容易に合成されるか、あるいは後記実施例に記載の方法により合成する事ができる。

【0070】(a)の縮合反応は、通常のスルホンアミド結合形成反応、例えば酸塩化物の方法によって実施する事ができる。例えば式(7)のうちXがヒドロキシル基のものについてはオキシ塩化リン、塩化チオニル、塩化スルフリル、五塩化リン、三塩化リン、塩化オキサリルなどのハロゲン化剤と反応させ酸塩化物に変換した後、式(8)で表される化合物と反応させる事によって得る事ができる。反応は通常-20℃～+50℃の範囲で0.5～100時間反応させる。用いられる溶媒としては例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテルなどのエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、N、N-ジメチルホルムアミドや、ピリジン、ルチジンなどの塩基性の溶媒を用いる事ができる。有機塩基例えば、トリエチルアミンまたはピリジン、4-(N、N-ジメチルアミノ)ピリジンなどを加えることにより、反応速度を増大することもできる。

【0071】(b)の縮合反応は、通常のパепチドにおけるアミド結合形成反応、例えば活性エステルまたは混合酸無水物または酸塩化物の方法によって実施することができる。例えば式(9)で表される化合物と、2、4、5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノールまたは4-ニトロフェノールなどのフェノール類またはN-ヒドロキシスクシンイミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシ化合物を、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下に縮合させ、活性エステル体に変換した後、式(10)で表される化合物と反応させることにより得られる。

【0072】また、式(9)で表される化合物を塩化オキサリル、塩化チオニル、オキシ塩化リン、ホスゲンな

どと反応させ、酸塩化物に変換した後、式(10)で表される化合物と縮合させることを行うことができる。また、式(9)で表される化合物と、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸ベンジル、クロロ炭酸イソブチルまたはメタンスルホニルクロライド、無水トリフルオロ酢酸などと反応させることによって混合酸無水物を得た後、式(10)で表される化合物と縮合することによっても得られる。

【0073】さらにまた当該縮合反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N、N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、シアノリン酸ジエチル、2-クロロ-N、N'-ジメチルイミダゾリジニウムクロライドなどのペプチド縮合試薬を単独あるいは塩基存在下処理する事で行うこともできる。

【0074】反応は、通常-20℃～+50℃の範囲で0.5～100時間反応させる。用いられる溶媒としては例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチルエーテルなどのエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、N、N-ジメチルホルムアミドや、メタノール、エタノールなどのアルコール類、ピリジン、ルチジンなどの有機塩基またはこれらの混合物が挙げられる。有機塩基例えば、トリエチルアミンまたはピリジン、4-(N、N-ジメチルアミノ)ピリジンなどを加えることにより、反応速度を増大することもできる。

【0075】式(1)で表される化合物は薬理学的に許容される酸と容易に塩を形成しうる。その酸とは、この分野で常用される塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの無機酸の他、酢酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸を挙げることができる。これらの塩もまた分子体の式(1)の化合物と同様に本発明の有効成分化合物として用いることができる。式(1)で表される化合物は、反応混合物から通常の分離手段、例えば抽出法、再結晶法、カラムクロマ

トグラフィーなどの方法により単離精製することができる。

【0076】本発明の新規スルホンアミドベンズアミド誘導体は分化誘導作用を有しており、悪性腫瘍、自己免疫疾患、皮膚病、寄生虫感染症などの治療および／または改善剤として有用である。ここで悪性腫瘍とは、急性白血病、慢性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、マクログロブリン血症などの造血器腫瘍の他、大腸癌、脳腫瘍、頭頸部癌、乳癌、肺癌、食道癌、胃癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、膀胱癌、膵癌、膵島細胞癌、腎細胞癌、副腎皮質癌、膀胱癌、前立腺癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮癌、絨毛癌、甲状腺癌、悪性カルチノイド腫瘍、皮膚癌、悪性黒色腫、骨肉腫、軟部組織肉腫、神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、網膜芽細胞腫などの固形腫瘍が挙げられる。

【0077】自己免疫疾患とはリウマチ、腎炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス、ヒト自己免疫性リンパ球増殖性リンパ節症、免疫芽細胞性リンパ節症、クローン病、潰瘍性大腸炎などを示す。

【0078】皮膚病とは乾せん、アトピー性皮膚炎などを示す。寄生虫感染症とは、マラリア感染症等の寄生虫の感染によって引き起こされる疾患を示す。なお、本発明の対象疾患はこれらに限定されることはない。

【0079】本発明の有効成分化合物は、医薬品として有用であり、これらは一般的な医療製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）および坐剤等が挙げられる。

【0080】錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロピルアルコール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、カルメロースカルシウム、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、タルク、ステアリン酸塩、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用することができる。さらに錠剤については、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶性被包錠、フ

イルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

【0081】丸剤の形態に成形するに際しては、担体として従来この分野で公知のものを広く使用できる。その例としては、例えば結晶セルロース、乳糖、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン等の結合剤、カルメロースカルシウム、カンテン等の崩壊剤等が挙げられる。カプセル剤は、常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

【0082】注射剤として調製する場合、液剤、乳剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であることが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているもの、例えば水、エタノール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用することができる。この場合等張性の溶液を調製するのに必要な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0083】坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用することができる。その例としては、例えば半合成グリセライド、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ポリエチレングリコール等を挙げることができる。さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。本発明のこれらの医薬製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量は、特に限定されずに広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1～70重量%、好ましくは約5～50重量%とするのがよい。

【0084】本発明のこれら医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には、経口投与され、注射剤の場合は、単独またはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合は直腸内投与される。

【0085】本発明のこれら医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量としては、体重1kg当たり、一日約0.0001～100mg程度とするのがよい。また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約0.001～1,000mgの範囲で含有されることが望ましい。本発明の式(1)表される化合物およびその

塩は、薬理学的に効果を示す投与量において毒性を示さない。

【0086】

【実施例】以下に本発明を実施例及び薬理試験例によって詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、表題の括弧内の番号は詳細な説明に例示した化合物の番号である。

【0087】実施例1 N-(2-アミノ)フェニル-4-ベンゼンスルホニルアミノベンズアミド(表1、化合物番号1)の合成

(1-1) o-フェニレンジアミン54.0g(500mmol)のジオキサン(1000ml)溶液に水酸化ナトリウム22g(550mmol)の水(500ml)溶液を加え、氷冷下ジtert-ブチルジカーボネート109.1g(550mmol)のジオキサン(500ml)溶液を加えた。室温で6時間攪拌後、室温で一晩放置した。溶媒を1/2容にまで濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄後、乾燥、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し、得られた固体をエチルエーテルで洗浄することにより、N-tert-ブトキシカルボニル-o-フェニレンジアミン34.2g(収率33%)を白色固体として得た。

¹H NMR(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.51(9H, s), 3.75(2H, s), 6.26(1H, s), 6.77(1H, d, J=8.1Hz), 6.79(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.00(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.27(1H, d, J=8.1Hz)。

【0088】(1-2) 工程(1-1)で得た化合物20.8g(100mmol)のジクロロメタン(300ml)溶液にトリエチルアミン(21ml, 150mmol)を加え、さらに氷冷下、4-ニトロベンゾイルクロライド20.0g(108mmol)のジクロロメタン(100ml)溶液を徐々に加えた後、7時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、クロロホルムで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した後、乾燥、溶媒を留去した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄することにより、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-ニトロベンズアミド35.1g(収率98%)を淡黄色固体として得た。

¹H NMR(270MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.53(9H, s), 7.17-7.29(4H, m), 7.85(1H, br d, J=7.3Hz), 8.17(2H, d, J=8.8Hz), 8.32(2H, d, J=8.8Hz), 9.88(1H, br s)。

【0089】(1-3) 工程(1-2)で得た化合物10.0g(28.0mmol)のTHF(200ml)-メタノール(200ml)混合溶液に窒素気流下10%パラジウム炭素(50% wet., 2.5g)を加え、水素気流下1.5時間攪拌した。水素の吸収が停止した後、触媒を濾別、溶媒を留去して得られた残渣にジイソプロピルエーテルおよび酢酸エチルを加

え、得られた固体を濾取、乾燥することにより、N-[2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-アミノベンズアミド7.9g(収率86%)を白色固体として得た。

¹H NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.46(9H, s), 5.84(2H, s), 6.61(2H, d, J=8.8Hz), 7.10-7.18(2H, m), 7.46-7.55(2H, m), 7.68(2H, d, J=8.8Hz), 8.67(1H, s), 9.49(1H, s)。

【0090】(1-4) 工程(1-3)で得た化合物0.60g(1.83mmol)のピリジン(7ml)溶液に、氷冷下ベンゼンスルホニルクロライド0.25ml(2.2mmol)を徐々に滴下した後氷冷下4時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を5%塩酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾過後、溶媒留去して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥する事により、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-ベンゼンスルホニルアミノベンズアミド0.82g(収率95.7%)を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.42(9H, s), 7.08-7.24(5H, m), 7.44-7.66(4H, m), 7.80-7.85(4H, m), 8.62(1H, br s), 9.68(1H, br s), 10.78(1H, br s)。

【0091】(1-5) 工程(1-4)で得た化合物0.30g(0.64mmol)に4規定塩酸-ジオキサン(4ml)を室温に加え、懸濁させ攪拌した。数分後淡褐色溶液になり更に約10分後に乳白色懸濁液になった。更に1時間攪拌した後水を加え溶解させ、飽和重曹水を加えた。酢酸エチル-メチルエチルケトンで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、溶媒留去して得られた残渣にメタノールおよびジイソプロピルエーテルを加え、析出した沈澱を濾取、乾燥する事により、N-(2-アミノフェニル)-4-ベンゼンスルホニルアミノベンズアミド0.18g(収率76.5%)を白色固体としてえた。

mp. 216-8°C
¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.86(2H, s), 6.55(1H, d, J=7.3, 8.1Hz), 6.95(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 7.10(1H, d, J=7.3Hz), 7.21(2H, d, J=8.1Hz), 7.55-7.64(3H, m), 7.83-7.86(4H, m), 9.51(1H, s), 10.73(1H, br s)。
IR(KBr, cm⁻¹): 3307(br), 1634, 1609, 1508, 1456, 1329, 1310, 1290, 1161, 1092, 931, 851。

実施例1と同様の方法により実施例2から実施例14の化合物を合成した。以下に化合物の融点(mp.)、NMR、IRのデータを示す。

【0092】実施例2 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-フルオロベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド(表1、化合物番号6)
mp. 216-8°C(dec.)

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.85(2H, br s), 6.56(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 6.74(1H, d, J=6.6Hz), 6.95(1H, dd, J=1.5, 7.3, 8.1Hz), 7.10(1H, d, J=7.3Hz), 7.20(2H, d, J=8.8Hz), 7.35-7.47(2H, m), 7.66-7.75(1H, m), 7.85(2H, d, J=8.1Hz), 7.93(1H, ddd, J=1.5, 7.3, 7.3Hz), 9.50(1H, br s), 11.0(1H, br s).
IR(KBr)cm⁻¹: 3380, 3319, 1636, 1609, 1509, 1477, 1455, 1167, 938, 852, 757, 745.

【0093】実施例3 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-クロロベンゼンスルホニル)アミノ]ベンズアミド(表1、化合物番号7)

mp. 213-5°C(dec.)

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.84(2H, br s), 4.56(1H, dd, J=8.1, 8.1Hz), 6.74(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 6.94(1H, ddd, J=1.5, 7.3, 8.1Hz), 7.09(1H, d, J=6.6Hz), 7.18(2H, d, J=8.8Hz), 7.50-7.61(1H, m), 7.83(2H, d, J=8.1Hz), 8.13(1H, d, J=7.3Hz), 9.47(1H, br s), 11.0(1H, br s).
IR(KBr)cm⁻¹: 3358, 1652, 1500, 1453, 1339, 1168, 916, 751.

【0094】実施例4 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-プロモベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド(表1、化合物番号8)

mp. 170°C(dec.)

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.06-7.27(5H, m), 7.38-7.44(1H, m), 7.48-7.72(2H, m), 7.83(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 7.93(2H, d, J=8.8Hz), 8.18(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 10.21(1H, br s), 11.15(1H, br s).
IR(KBr)cm⁻¹: 3178, 2833, 2567, 1639, 1609, 1541, 1509, 1326, 1237, 1156, 1030, 943.

【0095】実施例5 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-シアノベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド(表1、化合物番号14)

mp. 205-8°C(dec.)

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.85(2H, br s), 6.57(1H, dd, J=8.1, 8.1Hz), 6.75(1H, d, J=8.1Hz), 6.95(1H, dd, J=7.3, 8.1Hz), 7.10(1H, d, J=6.6Hz), 7.20(2H, d, J=8.8Hz), 7.80-7.95(4H, m), 8.11(2H, d, J=8.8Hz), 9.52(1H, s), 11.3(1H, br s).

IR(KBr)cm⁻¹: 3374, 3325(br), 2237, 1635, 1610, 1509, 1455, 1353, 1169, 940, 853, 760.

【0096】実施例6 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-トリフルオロメチルベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド(表1、化合物番号10)

mp. 153-8°C(dec.)

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.85(2H, s), 6.57(1H, d, d), 6.75(1H, d), 6.95(1H, ddd), 7.11(1H, d), 7.18(2H, d), 7.80-7.90(4H, m), 8.01(1H, dd), 8.14(1H, d), 9.49(1H, br s), 11.06(1H, br s).

IR(KBr)cm⁻¹: 3330(br), 1635, 1508, 1164, 936, 854, 764, 747.

【0097】実施例7 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(3-クロロベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド(表1、化合物番号22)

mp. 214-6°C

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.86(2H, br s), 6.56(1H, ddd, J=1.5, 6.6, 7.3Hz), 6.75(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 6.95(1H, ddd, J=1.5, 7.3, 7.3Hz), 7.11(1H, d, J=6.6Hz), 7.21(2H, d, J=8.1Hz), 7.62(1H, dd, J=8.1, 8.1Hz), 7.71-7.79(2H, m), 7.82-7.89(2H, m), 9.52(1H, br s), 10.7(1H, br s).

IR(KBr)cm⁻¹: 3375, 3307, 1635, 1608, 1509, 1455, 1166, 934, 853, 676.

【0098】実施例8 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2,5-ジクロロベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド塩酸塩(表1、化合物番号34の塩酸塩)

mp. 182-4°C(dec.)

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.15-7.3(5H, m), 7.39-7.42(1H, m), 7.70(1H, d, J=8.1Hz), 7.76(1H, dd, J=2.1, 8.1Hz), 7.96(2H, d, J=8.1Hz), 8.10(1H, d, J=2.8Hz), 10.23(1H, br s), 11.30(1H, br s).

IR(KBr)cm⁻¹: 3209, 2822, 1652, 1607, 1559, 1507, 1449, 1235, 1167, 935, 837, 750.

【0099】実施例9 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-ニトロ-4-メトキシベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド(表1、化合物番号41)

mp. 171-5°C(dec.)

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.87(3H, s), 4.86(2H, br s), 6.57(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.75(1H, d, J=7.3Hz), 6.95(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 7.11(1H, d, J=7.3Hz), 7.20(2H, d, J=7.3Hz), 7.32(1H, dd, J=2.1, 8.1Hz), 7.59(1H, d, J=8.8Hz), 7.88(2H, d, J=8.8Hz), 7.94(1H, d, J=2.1Hz), 9.52(1H, br s), 10.97(1H, br s).

IR(KBr)cm⁻¹: 3327, 1636, 1607, 1542, 1507, 1457, 1168, 1049.

【0100】実施例10 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2,4,6-トリメチルベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド塩酸塩(表1、化合物番号42の塩酸塩)

amorphous solid

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2.23(3H, s), 2.61(6H, s), 7.03(2H, s), 7.09(2H, d), 7.25-7.51(4H, m), 7.94(4H, s), 10.27(1H, br s), 10.71(1H, br s).

IR(KBr)cm⁻¹: 2853(br), 1608, 1508, 1456, 1309, 1152, 914, 758, 654.

【0101】実施例11 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ベンジルスルホニルアミノ)ベンズアミド]塩酸塩(表1、化合物番号49の塩酸塩)

mp. 158-163°C

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.59(2H, s), 7.24-7.38

(10H, m), 7.49-7.52(1H, m), 8.08(2H, d, J=8.8Hz), 10.32(1H, br s), 10.37(1H, br s).

IR(KBr)cm⁻¹: 2844(br), 1634, 1608, 1502, 1152, 929, 904, 757, 699.

【0102】実施例12 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-フェニルエチル)スルホニルアミノ]ベンズアミド(表1、化合物番号50)

mp. 227-9°C

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2.95-3.07(2H, m), 3.4-3.50(2H, m), 4.88(2H, brs), 6.59(1H, dd, J=6.6, 8.1Hz), 6.77(1H, d, J=8.1Hz), 6.96(1H, ddd, J=1.5, 7.3, 8.1Hz), 7.12-7.31(6H, m), 7.33(2H, d, J=8.8Hz), 7.96(2H, d, J=8.8Hz), 9.57(1H, br s), 10.27(1H, br s).

IR(KBr)cm⁻¹: 3314, 1635, 1510, 1455, 1329, 1144, 934.

【0103】実施例13 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)スルホニルアミノ]ベンズアミド(表1、化合物47)

mp. 235-8°C(dec.)

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.86(2H, br s), 6.57(1H, ddd, J=1.3, 7.6, 7.6Hz), 6.75(1H, dd, J=1.3, 7.9Hz), 6.95(1H, ddd, J=1.3, 7.3, 7.9Hz), 7.10(1H, d, J=7.9Hz), 7.22(2H, d, J=8.6Hz), 7.60-7.66(1H, m), 7.87(2H, d, J=8.9Hz), 8.17-8.21(1H, m), 8.80(1H, d, J=1.6, 4.9Hz), 8.96(1H, d, J=1.6Hz), 9.53(1H, s), 11(1H, brs).

【0104】実施例14 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-2-イル)スルホニルアミノ]ベンズアミド(表1、化合物46)

mp. 203-6°C

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.85(2H, br s), 6.56(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.74(1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 6.94(1H, ddd, J=1.5, 7.3, 8.1Hz), 7.10(1H, d, J=6.6Hz), 7.24(2H, d, J=8.8Hz), 7.63-7.69(1H, m), 7.83(2H, d, J=8.8Hz), 8.03-8.12(2H, m), 8.71(1H, d, J=4.4Hz), 9.49(1H, br s), 11.0(1H, br s).

IR(KBr)cm⁻¹: 3354, 3263(br), 1637, 1609, 1508, 1458, 1348, 1175, 1122, 928.

【0105】実施例15 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-フェノキシエタン)スルホニルアミノ]ベンズアミド(表1、化合物54)

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.67(2H, t, J=5.3Hz), 4.32(2H, t, J=5.3Hz), 4.88(2H, br s), 6.60(1H, ddd, J=1.5, 7.3, 7.6Hz), 6.76-6.89(3H, m), 6.92-7.01(4H, m), 7.15(1H, d, J=7.9Hz), 7.25-7.35(4H, m), 7.97(2H, d, J=8.9Hz), 9.59(1H, s), 10.35(1H, br s).

【0106】実施例16 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-ニトロベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド塩酸塩(表1、化合物番号3の塩酸塩)の合成

(16-1) 実施例1の工程(1-3)で得た化合物1.06g(3.24mmol)のピリジン(16m

l)溶液に、氷冷下2-ニトロベンゼンスルホニルクロライド0.93g(4.21mmol)を加えた後、徐々に室温まで昇温しながら7時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/酢酸エチル=1:1)で精製し、更にメタノール-ジイソプロピルエーテルより結晶化する事により、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[N-(2-ニトロベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド1.28g(収率77.1%)を白色固体として得た。

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.42(9H, s), 7.11-7.23(2H, m), 7.25(2H, d, J=8.8Hz), 7.45-7.54(2H, m), 7.80-7.88(4H, m), 7.99-8.07(2H, m), 8.61(1H, br s), 9.71(1H, br s), 11.19(1H, br s).

【0107】(16-2) 工程(16-1)で得た化合物0.20g(0.39mmol)のメタノール(1ml)懸濁液に4規定塩酸-ジオキサン(5ml)をくわえ、室温で6時間攪拌した。溶媒を留去した残渣にジイソプロピルエーテルを加え得られた残渣を濾取、乾燥する事により、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-ニトロベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド塩酸塩0.15g(収率86%)を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.15-7.29(5H, m), 7.38(1H, d, J=8.1Hz), 7.82-8.09(7H, m), 10.19(1H, br s), 11.26(1H, br s).

IR(KBr)cm⁻¹: 2854(br), 1652, 1608, 1541, 1506, 1354, 1307, 1164, 934.

【0108】実施例17 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(3-ニトロベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド塩酸塩(表1、化合物18の塩酸塩)の合成

(17-1) 実施例1の工程(1-3)で得た化合物1.00g(3.05mmol)のピリジン(15ml)溶液に氷冷下3-ニトロベンゼンスルホニルクロライド0.88g(3.97mmol)を加え、室温まで徐々に上昇させながら7時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄する事により、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[N-(3-ニトロベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド1.37g(収率87.6%)を淡桃色固体として得た。

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.41(9H, s), 7.09-7.18(2H, m), 7.25(2H, d, J=8.8Hz), 7.45(1H, d, J=7.3Hz), 7.51(1H, d, J=7.3Hz), 7.85(2H, d, J=8.8Hz), 7.90(1H, d, J=7.3Hz), 8.23(1H, d, J=8.1Hz), 8.48(1H, dd, J=2.1, 8.1H

z), 8.56(1H, d, J=2.1Hz), 8.62(1H, s), 9.71(1H, s), 11.0(1H, br s).

【0109】(17-2) 工程(17-1)で得た化合物0.20g(0.39mmol)のメタノール(1ml)懸濁液に4規定塩酸-ジオキサン(5ml)を加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去した残渣にジイソプロピルエーテルを加え得られた残渣を濾取、乾燥する事により、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(3-ニトロベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド塩酸塩0.15g(収率86%)を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.05-7.34(6H, m), 7.89(1H, dd, J=8.1, 8.1Hz), 7.94(2H, d, J=8.1Hz), 8.23(1H, d, J=8.1Hz), 8.47(1H, dd, J=2.1, 7.3Hz), 8.57(1H, d, J=1.5Hz), 10.11(1H, br s), 11.08(1H, br s).
IR(KBr)cm⁻¹: 3386(br), 3084(br), 1608, 1532, 1507, 1351, 1168, 1126, 930.

【0110】実施例18 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-ニトロベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド(表1、化合物番号26)の合成

(18-1) 実施例1の工程(1-3)で得た化合物1.00g(3.05mmol)のピリジン(15ml)溶液に氷冷下、4-ニトロベンゼンスルホニルクロライド0.88g(3.97mmol)を加えた後室温まで徐々に上げながら4時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後酢酸エチルで抽出した。有機層を、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、得られた固体を濾取、乾燥する事により、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[N-(4-ニトロベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド1.44g(収率92%)を淡黄色固体として得た。

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.41(9H, s), 7.12-7.23(2H, m), 7.25(2H, d), 7.46(2H, d), 7.51(2H, d), 7.83(2H, d), 8.07(2H, d), 8.40(2H, d), 8.63(1H, br s), 9.71(1H, br s), 11.08(1H, br s).

【0111】(18-2) 工程(18-1)で得た化合物0.26g(0.51mmol)のジオキサン(5ml)懸濁液に、4規定塩酸-ジオキサン(5ml)を室温で加え、3時間攪拌した。飽和重曹水を加え中和した後酢酸エチル-THF(3:1)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣を乾燥させる事により、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(4-ニトロベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド0.20g(収率96%)を淡褐色固体として得た。

mp. 239-41°C

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.85(2H, s), 6.57(1H, d, J=7.3, 7.3Hz), 6.75(2H, d, J=7.3Hz), 6.95(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 7.10(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 7.22(2H, d, J=

8.8Hz), 7.87(2H, d, J=8.1Hz), 8.07(2H, d, J=8.8Hz), 8.40(2H, d, J=8.8Hz), 9.54(1H, br s), 11.03(1H, br s).
IR(KBr)cm⁻¹: 3371, 3310, 1632, 1608, 1529, 1508, 1456, 1349, 1164, 1089, 855, 609.

【0112】実施例19 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-アミノベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド 塩酸塩(表1、化合物番号2の塩酸塩)の合成

(19-1) 実施例16の工程(16-1)で得た化合物1.00g(1.95mmol)のTHF(30ml)-メタノール(30ml)溶液に窒素気流下で10%パラジウム炭素(50%wet., 0.25g)を加え、水素気流下で1時間攪拌した。触媒を除去した後溶媒留去して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え析出した沈澱を濾取、乾燥する事により、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[N-(2-アミノベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド0.89g(収率95%)を白色固体として得た。

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.42(9H, s), 6.05(2H, s), 6.58(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.76(1H, d, J=8.1Hz), 7.11-7.23(4H, m), 7.47(1H, d, J=8.1Hz), 7.52(1H, d, J=8.8Hz), 7.59(1H, d, J=8.1Hz), 7.80(2H, d, J=8.8Hz), 8.61(1H, s), 9.66(1H, s), 10.72(1H, br s).

【0113】(19-2) 工程(19-1)で得た化合物0.20g(0.41mmol)のメタノール(1ml)懸濁液に4規定塩酸-ジオキサン(5ml)を加え1時間攪拌した。溶媒を留去した後得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄、乾燥する事により、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-アミノベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド 塩酸塩0.16g(収率85%)を得た。

mp. 210-215°C

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6.58(1H, dd, J=7.3, 7.3Hz), 6.77(1H, d, J=8.1Hz), 7.19(2H, d, J=8.8Hz), 7.20-7.53(5H, m), 7.60(1H, d, J=8.1Hz), 7.97(2H, d, J=8.8Hz), 10.40(1H, br s), 10.80(1H, br s).

IR(KBr)cm⁻¹: 2835(br), 1607, 1503, 1476, 1351, 1308, 1169, 1140, 922, 770, 760.

【0114】実施例20 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(3-アミノベンゼン)スルホニルアミノ]ベンズアミド(表1、化合物番号17)の合成

(20-1) 実施例17の工程(17-1)で得た化合物1.00g(1.95mmol)のTHF(30ml)-メタノール(30ml)溶液に窒素気流下で10%パラジウム炭素(50%wet., 0.30g)を加え、水素気流下で1.5時間攪拌した。触媒を除去した後溶媒留去して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え析出した沈澱を濾取、乾燥する事により、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフ

エニル] -4- [N-(3-アミノベンゼン) スルホニルアミノ] ベンズアミド 0.89 g (収率 95%) を白色固体として得た。

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.42 (9H, s), 5.63 (2H, s), 6.73 (1H, dd, J=1.5, 8.1Hz), 6.91 (1H, d, J=8.8Hz), 7.03 (1H, d, J=7.3Hz), 7.11-7.23 (5H, m), 7.45-7.54 (2H, m), 7.82 (2H, d, J=8.8Hz), 8.60 (1H, br s), 9.68 (1H, br s), 10.66 (1H, br s).

【0115】(20-2) 工程(20-1)で得た化合物 0.21 g (0.43 mmol) のメタノール (2 ml) 懸濁液に室温で4規定塩酸-ジオキサン (5 ml) を加え、3時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して乾燥する事により、N-(2-アミノフェニル) -4- [N-(3-アミノベンゼン) スルホニルアミノ] ベンズアミド塩酸塩 0.16 g (収率 81%) を淡褐色固体として得た。
mp. >250°C

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 6.90-7.51 (10H, m), 7.99 (2H, d), 10.40 (1H, brs), 10.78 (1H, br s).
IR (KBr) cm⁻¹: 3420 (br), 2850 (br), 1608, 1507, 1308, 1158, 918.

【0116】実施例21 N-(2-アミノフェニル) -4- [N-(4-アミノベンゼン) スルホニルアミノ] ベンズアミド (表1、化合物番号25) の合成

(21-1) 実施例18の工程(18-1)で得た化合物 2.20 g (4.3 mmol) のTHF (50 ml) -メタノール (50 ml) 溶液に窒素気流下10%パラジウム炭素 (50% wet., 0.50 g) を加え、水素気流下室温で1時間攪拌した。触媒を濾過して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取した後この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/酢酸エチル = 60:3:10) で精製する事により、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノフェニル] -4- [N-(4-アミノベンゼン) スルホニルアミノ] ベンズアミド 0.62 g (収率 30%) を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.42 (9H, s), 6.04 (2H, s), 6.55 (2H, d, J=8.1Hz), 7.08-7.20 (4H, m), 7.44-7.53 (4H, m), 7.80 (2H, d, J=8.1Hz), 8.62 (1H, br s), 9.66 (1H, br s), 10.36 (1H, br s).

【0117】(21-2) 工程(21-1)で得た化合物 0.40 g (0.83 mmol) のジオキサン (10 ml) 溶液に4規定塩酸-ジオキサン (10 ml) を加え、室温で5時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後、酢酸エチル-THF (3:1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/酢酸エチル = 30:3:10 → クロロホルム/メタノール/水 = 6:4:1) で精製し、N-

(2-アミノフェニル) -4- [N-(4-アミノベンゼン) スルホニルアミノ] ベンズアミド 0.05 g (収率 16%) を淡褐色アモルファス状固体として得た。

mp. amorphous solid

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.85 (2H, br s), 6.02 (2H, br s), 6.53-6.65 (3H, m), 6.74 (1H, d), 6.87 (1H, s), 6.95 (1H, dd), 7.09-7.17 (3H, m), 7.45 (2H, d), 7.82 (2H, d), 9.48 (1H, br s), 10.30 (1H, br s).

【0118】実施例22 N-(2-アミノフェニル) -4- [N-(2-メトキシカルボニルベンゼン) スルホニルアミノ] ベンズアミド (表1、化合物番号13) の合成

(22-1) 実施例1の工程(1-3)で得た化合物 1.00 g (3.05 mmol) のピリジン (10 ml) -ジクロロメタン (20 ml) 溶液に、氷冷下2-クロロスルホニル安息香酸メチルエステル 0.83 g (6.66 mmol) を加え、室温まで昇温させながら5時間攪拌した後一晩放置した。飽和重曹水を加えた後クロロホルムで抽出した。有機層を塩酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥する事により、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノフェニル] -4- [N-(2-メトキシカルボニルベンゼン) スルホニルアミノ] ベンズアミド 1.04 g (収率 66%) を得た。

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.41 (9H, s), 3.89 (3H, s), 7.08-7.23 (4H, m), 7.46 (1H, d, J=7.3Hz), 7.46 (1H, d, J=8.1Hz), 7.64-7.75 (3H, m), 7.83 (2H, d, J=8.8Hz), 7.90-7.96 (1H, m), 8.61 (1H, br s), 9.68 (1H, br s), 10.77 (1H, br s).

【0119】(22-2) 工程(22-1)で得た化合物 0.30 g (0.57 mmol) のジオキサン (3 ml) -メタノール (1 ml) 懸濁液に4規定塩酸-ジオキサン (5 ml) を加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣にジイソプロピルエーテル-メタノールを加え、生成した沈澱を濾取、乾燥する事により、N-(2-アミノフェニル) -4- [N-(2-メトキシカルボニルベンゼン) スルホニルアミノ] ベンズアミド 0.13 g (収率 54%) を得た。

mp. 189-92°C (dec.)

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.88 (3H, s), 4.85 (2H, br s), 6.56 (1H, dd), 6.75 (1H, d), 6.94 (1H, dd), 7.10 (1H, d), 7.18 (2H, d), 7.64-7.74 (3H, m), 7.85 (2H, d), 7.91 (1H, dd), 9.50 (1H, br s), 10.71 (1H, br s).
IR (KBr) cm⁻¹: 3274, 1729, 1660, 1506, 1279, 1165, 1119, 762.

【0120】実施例23 N-(2-アミノフェニル) -4- [N-(2-カルボキシルベンゼン) スルホニル

アミノ] ベンズアミド塩酸塩 (表1、化合物番号12の塩酸塩) の合成

(23-1) 実施例22の工程(22-1)で得た化合物0.64g (1.22mmol) のメタノール(5ml) - 水(7ml) 懸濁液に水酸化リチウム1水和物0.30g (7.4mmol) を加え50℃で5時間攪拌した。放冷後、10%塩酸水溶液で酸性にして生成した沈澱を濾取、乾燥する事により、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノフェニル]-4-[N-(2-カルボキシルベンゼン) スルホニルアミノ] ベンズアミド0.56g (収率90%) を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.41(9H, s), 7.1-7.25(2H, m), 7.24(2H, d, J=8.8Hz), 7.46(1H, d, J=8.1Hz), 7.52(1H, d, J=7.3Hz), 7.60-7.70(3H, m), 7.80-7.90(3H, m), 8.60(1H, br s), 9.69(1H, br s), 10.53(1H, br s).

【0121】(23-2) 工程(23-1)で得た化合物0.49g (0.96mmol) のメタノール(4ml) 溶液に4規定塩酸-ジオキサン(4ml) を加え、室温で4時間攪拌した。溶媒を留去した後、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、生成した沈澱を濾取、乾燥する事により、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-カルボキシルベンゼン) スルホニルアミノ] ベンズアミド塩酸塩0.24g (収率56%) を得た。

mp. >240℃

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7.2-7.35(4H, m), 7.35-7.40(1H, m), 7.45-7.50(1H, m), 7.60-7.72(3H, m), 7.90(1H, d, J=8.8Hz), 7.98(2H, d, J=8.8Hz), 10.32(1H, br s), 10.60(1H, br s).

IR(KBr) cm⁻¹: 3500(br), 3000-2500(br), 1698, 1609, 1506, 1389, 1169, 1124, 756.

【0122】実施例24 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(5-ブロモ-2-メトキシベンゼン) スルホニルアミノ] ベンズアミド塩酸塩 (表1、化合物37の塩酸塩)

(24-1) 実施例1の工程(1-3)で得た化合物0.66g (2.0mmol) のピリジン(8ml) - ジクロロメタン(10ml) 溶液に、氷冷下5-ブロモ-2-メトキシベンゼンスルホニルクロライド0.64g (2.24mmol) を加えた後、室温まで徐々に温度を上げながら10時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、乾燥、溶媒留去して得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄する事により、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル) アミノフェニル]-4-[N-(5-ブロモ-2-メトキシベンゼン) スルホニルアミノ] ベンズアミド0.72g (収率62%) を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.41(9H, s), 3.88(3H,

s), 7.09-7.23(5H, m), 7.45-7.52(2H, m), 7.76-7.83(3H, m), 7.89(1H, d), 8.63(1H, br s), 9.66(1H, br s), 10.66(1H, br s).

【0123】(24-2) 工程(24-1)で得た化合物0.19g (0.33mmol) のジオキサン(3ml) 懸濁液に4規定塩酸-ジオキサン(5ml) をくわえ、更にメタノール(2ml) を加え室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した残渣にジイソプロピルエーテルを加え得られた残渣を濾取、乾燥する事により、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(5-ブロモ-2-メトキシベンゼン) スルホニルアミノ] ベンズアミド塩酸塩0.15g (収率95%) を淡褐色固体として得た。

mp. 181℃(dec.)

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.77(3H, s), 7.16-7.36(6H, m), 7.42-7.46(1H, m), 7.78(1H, dd), 7.90(1H, d), 7.96(2H, d), 10.28(1H, br s), 10.69(1H, br s). IR(KBr) cm⁻¹: 3525, 3140(br), 1613, 1491, 1331, 1277, 1155, 1016, 923, 813, 768.

【0124】実施例25 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-メトキシベンゼン) スルホニルアミノ] ベンズアミド (表1、化合物番号5) の合成

(24-1) 実施例24の工程(24-1)で得た化合物0.20g (0.35mmol) のTHF(20ml) - メタノール(10ml) 溶液に窒素気流下10%パラジウム炭素(50%wet., 0.24g) を加え、水素気流下6時間攪拌した。触媒を濾取後、濾液を濃縮しジオキサン(1ml) に溶解させ、4規定塩酸-ジオキサン(2ml) を加え2時間攪拌し、更にメタノール(2ml) を加え2時間攪拌した。溶媒を留去した後飽和重曹水を加え、酢酸エチル-メチルエチルケトン(2:1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え析出した固体を濾取、乾燥する事により、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-メトキシベンゼン) スルホニルアミノ] ベンズアミド0.10g (収率72%) を得た。

mp. 213-5℃(dec.)

¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.88(3H, s), 4.84(2H, br s), 6.56(1H, dd), 6.74(1H, d), 6.94(1H, dd), 7.07(2H, dd), 7.18(2+1H, d), 7.58(1H, dd), 7.81(2H, d), 7.84(1H, d), 9.48(1H, br s), 10.44(1H, br s).

IR(KBr) cm⁻¹: 3340, 3198, 1647, 1605, 1506, 1482, 1320, 1284, 1155, 930, 760.

【0125】実施例26 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-ニトロベンゼン) スルホニルアミノメチル] ベンズアミド (表1、化合物番号129) の合成

(26-1) メチル 4-アミノメチルベンゾエート塩酸塩2.02g (10.0mmol) のピリジン(2

0 ml) - THF (20 ml) 懸濁液に、氷冷下 2-ニトロベンゼンスルホンクロライド 2.44 g (11.0 mmol) の THF (20 ml) 溶液を 30 分かけて滴下した後、4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジン 0.3 g (2.45 mmol) 及びトリエチルアミン 5.0 ml (35.6 mmol) を加え、室温まで徐々に昇温しながら 6 時間攪拌した。飽和重曹水を加えた後クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20:1) で精製する事により、メチル 4-[N-(2-ニトロベンゼン)スルホニルアミノメチル]ベンゾエート 1.90 g (収率 54%) を褐色固体として得た。
¹H-NMR (270MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.89 (3H, s), 4.34 (2H, s), 7.35 (2H, d), 7.50-7.95 (7H, m).

【0126】(26-2) 工程(26-1)で得た化合物 1.35 g (3.85 mmol) のメタノール (20 ml) - 水 (17 ml) 懸濁液に水酸化リチウム 1 水和物 0.36 g (8.48 mmol) を加え室温で 8 時間攪拌した。残った沈澱を濾取した後、濾液に 1 規定塩酸水溶液を加え酸性にし、得られた沈澱物を濾取、水で洗浄した後、乾燥する事により、4-[N-(2-ニトロベンゼン)スルホニルアミノメチル]安息香酸 1.20 g (収率 93%) を白色固体として得た。
¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.25 (2H, d), 7.37 (2H, d), 7.74-7.84 (4H, m), 7.94 (2H, d), 8.75 (1H, t), 12.9 (1H, br s).

【0127】(26-3) 工程(26-2)で得た化合物 0.65 g (2.0 mmol) のトルエン (15 ml) 懸濁液にチオニルクロライド 0.5 ml (6.9 mmol) を加え、85℃で 3 時間攪拌した。溶媒を留去した後過剰のチオニルクロライドをトルエンで共沸した。得られた残渣をジクロロメタン (10 ml) に懸濁させた。この溶液に、実施例 1 の工程(1-1)で得た化合物 0.32 g (1.5 mmol) のピリジン (10 ml) - ジクロロメタン (5 ml) 溶液を氷冷下滴下した。室温まで徐々に昇温させながら 5 時間攪拌した後一晩放置した。飽和重曹水を加えた後クロロホルムで抽出した。有機層を塩酸水溶液、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣をトルエンで共沸し、更に得られた残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、乾燥する事により、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル]-4-[N-(2-ニトロベンゼン)スルホニルアミノメチル]ベンズアミド 0.49 g (収率 65%) を淡褐色固体として得た。
¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.45 (9H, s), 4.26 (2H, d), 7.14-7.22 (2H, m), 7.41 (2H, d), 7.51-7.56 (2H, m), 7.78-7.86 (4H, m), 7.93-7.99 (2H, m), 8.68 (1H, br s), 8.76 (1H, t), 9.78 (1H, s).

【0128】(26-4) 工程(26-3)で得た化

合物 0.20 g (0.40 mmol) のメタノール (2 ml) 懸濁液に室温で 4 規定塩酸-ジオキサン (4 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を留去した後得られた残渣に飽和重曹水及び酢酸エチルを加え更に酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥、溶媒留去して得た残渣をメタノール-ジイソプロピルエーテルで固化させる事により、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(2-ニトロベンゼン)スルホニルアミノメチル]ベンズアミド 0.14 g (収率 82%) を褐色固体として得た。
¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.25 (2H, d), 4.89 (2H, br s), 6.60 (1H, dd), 6.78 (1H, d), 6.97 (1H, dd), 7.16 (1H, d), 7.38 (2H, d), 7.78-7.99 (6H, m), 8.75 (1H, d), 9.62 (1H, br s).
 IR (KBr) cm⁻¹: 3363, 1653, 1540, 1507, 1362, 1339, 1164, 854.

【0129】実施例 27 N-(2-アミノフェニル)-4-[2-(ピリジン-3-イル)エタンスルホニルアミノメチル]ベンズアミド (表 1、化合物番号 147) の合成

(27-1) 4-アミノメチル安息香酸 21.16 g (140 mmol) のジクロロメタン (450 ml) 懸濁液に、トリエチルアミン 42 ml (300 mmol) を加えた。氷冷下、内温を 3~8℃に保ちながら無水トリフルオロ酢酸 60.4 g (287 mmol) のジクロロメタン (50 ml) 溶液を滴下した後、3 時間攪拌した。飽和重曹水中に反応液をあけた後、さらに 10% 塩酸水溶液で酸性にした。析出したゲル状沈澱物を、濾取、乾燥することにより、4-(N-トリフルオロアセチルアミノメチル)安息香酸 30.4 g (収率 87.8%) を乳白色固体として得た。

¹H NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.47 (2H, d, J=5.8Hz), 7.39 (2H, d, J=8.1Hz), 7.93 (2H, d, J=8.1Hz), 10.08 (1H, t, J=5.8Hz), 12.95 (1H, br s).

【0130】(27-2) 工程(27-1)で得られた化合物 30.0 g (121 mmol) のジクロロメタン (200 ml) 懸濁液に、氷冷しながら (内温 10~15℃) オキサリルクロライド 21 g (165 mmol) を徐々に滴下した。その際にときどき (およそ 2 ml 滴下する毎に 0.1 ml) DMF を加えた。全量滴下後、発泡が止まるまで攪拌し、その後 40℃で 1 時間攪拌した。溶媒を留去した後、トルエンで過剰のオキサリルクロライドを共沸し、再度ジクロロメタン (100 ml) に溶解した。工程(1-1)で得られた化合物 22.88 g (110 mmol) のジクロロメタン (100 ml) - ピリジン (200 ml) 溶液に、先に調製した酸クロライド溶液を氷冷下 (内温 7~9℃) 滴下した。

【0131】滴下終了後、室温まで昇温させた後、一晩放置した。反応混合物に飽和重曹水を加えた後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留

去した。得られた残渣にメタノール-ジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥することにより、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-(N-トリフルオロアセチルアミノメチル)ベンズアミド28.1g(収率58%)を淡黄色固体として得た。¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.44(9H, s), 4.48(2H, d, J=5.9Hz), 7.12-7.23(2H, m), 7.44(2H, d, J=8.1Hz), 7.54(2H, d, J=8.1Hz), 7.94(2H, d, J=8.1Hz), 8.68(1H, br s), 9.83(1H, s), 10.10(1H, br t, J=5.9Hz)。

【0132】(27-3) 工程(27-2)の化合物13.12g(30mmol)のメタノール(120ml)-水(180ml)懸濁液に炭酸カリウム4.70g(34.0mmol)を加え、70℃で4時間加熱撹拌した。クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒を留去し、乾燥することにより、4-アミノメチル-N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]ベンズアミド10.3g(定量的)を淡黄色アモルファス状固体として得た。¹H-NMR(270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.80(2H, s), 7.13-7.23(2H, m), 7.48-7.58(4H, m), 7.90(2H, d, J=8.1Hz), 8.69(1H, br s), 9.77(1H, br s)。

【0133】(27-4) 3-ピリジン酢酸塩酸塩2.29g(13.2mmol)のメタノール(65ml)懸濁液にチオニルクロライド1.6ml(22mmol)をくわえ、3時間加熱還流した。放冷後、溶媒を留去し残渣に酢酸エチル及び飽和重曹水を加えた。さらに酢酸エチルで抽出し手選られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣を乾燥することにより、メチル 3-ピリジン酢酸1.85g(収率92.4%)を淡褐色油状物として得た。

¹H-NMR(90MHz, CDCl₃) δ ppm: 3.64(2H, s), 3.72(3H, s), 7.26(1H, dd), 7.64(1H, ddd), 8.50-8.55(2H, m)。

【0134】(27-5) 工程(27-4)で得た化合物1.85g(12.2mmol)のメタノール(25ml)溶液に氷冷下ナトリウムボロヒドリド1.15g(30mmol)を加え、室温で2時間撹拌した後、4時間加熱還流した。放冷後、溶媒を留去して得た残渣に水を加え、さらに酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣を乾燥する事により2-(ピリジン-3-イル)エタノール1.39g(収率92.5%)を淡黄色油状物として得た。

¹H-NMR(90MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.86(2H, t), 3.88(2H, t), 7.21(1H, dd), 7.57(1H, ddd), 8.32-8.47(2H, m)。

【0135】(27-6) 工程(27-5)で得た化合物0.88g(7.1mmol)のジクロロメタン(16ml)溶液にチオニルクロライド1.14ml(15.6mmol)を加え室温で一晩撹拌した。溶媒を留去した後トルエンで過剰のチオニルクロライドを共

沸し、得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え析出した固体を濾取、乾燥することにより、2-(ピリジン-3-イル)エチルクロライド塩酸塩1.18g(収率93%)を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR(90MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 3.30(2H, t, J=6.6Hz), 4.00(2H, t, J=6.6Hz), 8.03(1H, dd, J=5.7, 8.1Hz), 8.55(1H, ddd, J=1.5, 1.5, 8.1Hz), 8.84(1H, dd, J=1.5, 5.7Hz), 8.93(1H, d, J=1.5Hz)。

【0136】(27-7) 工程(27-6)で得た化合物0.66g(3.7mmol)の水(5ml)溶液に亜硫酸ナトリウム0.93g(7.4mmol)を加え、100℃で4時間加熱還流した。放冷後、溶媒を留去して得られた残渣を逆相シリカゲルクロマトグラフィーにかけ、水で溶出した分画を濃縮し、さらにエタノールで共沸して得られた固体を乾燥する事により、2-(ピリジン-3-イル)エタンスルホン酸ナトリウム0.91gを淡黄色固体として得た。

¹H-NMR(90MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2.64-3.00(4H, m), 7.28(1H, dd, J=4.4, 7.9Hz), 7.60-7.69(1H, m), 8.34-8.42(2H, m)。

【0137】(27-8) 工程(27-7)で得た化合物0.28gにチオニルクロライド1mlを加え、さらにDMFを一滴加えた後、70℃で7時間加熱撹拌した。放冷後溶媒を留去しさらに過剰のチオニルクロライドをトルエンで共沸した後ジクロロメタン(5ml)に懸濁した。氷冷下、(26-3)で得た化合物0.5g(1.46mmol)のトリエチルアミン(0.5ml)-ジクロロメタン(5ml)溶液を加え、一晩放置した。飽和重曹水を加えた後クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール 10:1)で精製する事により、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[2-(ピリジン-3-イル)エタンスルホニルアミノメチル]ベンズアミド0.05g(収率7%)を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR(90MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.47(9H, s), 3.0-3.1(4H, m), 4.3(2H, d-like), 5.97(1H, t), 7.1-7.5(8H, m), 7.6-7.95(3H, m), 8.25(1H, s-like), 8.42(1H, d-like), 9.37(1H, br s)。

【0138】(27-9) 工程(27-8)で得た化合物0.05gにジオキサン(2ml)およびメタノール(1ml)を加え、さらに室温で4規定塩酸-ジオキサン(2ml)を加え、室温で2時間撹拌した。飽和重曹水を加えた後酢酸エチル-メチルエチルケトン(2:1)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得た残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥する事により、N-(2-アミノフェニル)-4-[2-(ピリジン-3-イル)エタンスルホニルアミノメチル]ベンズアミド21

mg (収率50%)を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2.93-2.99 (2H, m), 3.16-3.33 (2H, m), 4.28 (2H, d, J=6.3Hz), 4.90 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=6.9, 7.3Hz), 6.79 (1H, d, J=6.9Hz), 6.98 (1H, d, J=6.9, 7.3Hz), 7.17 (1H, d, J=7.6Hz), 7.30 (1H, dd, J=4.6, 7.6Hz), 7.50 (2H, d, J=8.3Hz), 7.62 (1H, d, J=6.9Hz), 7.87-7.92 (1H, m), 7.98 (2H, d, J=8.3Hz), 8.42 (2H, s), 9.67 (1H, s).

【0139】実施例28 N-(2-アミノフェニル)-4-[(ピリジン-3-イル)スルホニルアミノメチル]ベンズアミド (表1、化合物番号145) の合成

(28-1) ピリジン-3-スルホン酸0.80g (5.0mmol) のチオニルクロライド (5.5ml) -DMF (0.5ml) 懸濁液を緩やかに加熱還流させながら4時間撹拌した。放冷後、チオニルクロライドを留去し、さらにトルエンで共沸した後にジクロロメタン (20ml) に懸濁させた。氷冷下、工程(27-3)で得た化合物1.36g (4.0mmol) のトリエチルアミン (2ml) -ジクロロメタン (10ml) 溶液を徐々に加え、室温まで昇温させながら一晩撹拌した。飽和重曹水を加えた後クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30:1→10:1) で精製することにより、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[(ピリジン-3-イル)スルホニルアミノメチル]ベンズアミド0.26g (収率13.4%) を茶褐色固体として得た。

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.46 (9H, s), 4.18 (2H, s), 7.14-7.23 (2H, m), 7.40 (2H, d, J=7.9Hz), 7.52-7.63 (3H, m), 7.87 (2H, d, J=7.9Hz), 8.16 (1H, d, J=7.9Hz), 8.56 (1H, br s), 8.69 (1H, s), 8.79 (1H, d, J=4.9Hz), 8.96 (1H, d, J=2.3Hz), 9.81 (1H, br s).

【0140】(28-2) 工程(28-1)で得た化合物0.21g (0.44mmol) のジオキサン (2ml) -メタノール (1ml) 溶液に室温で4規定塩酸-ジオキサン (2ml) を加え、室温で2時間撹拌した。飽和重曹水を加えたのち酢酸エチル-メチルエチルケトン (2:1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、溶媒留去して得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出した固体を濾取、乾燥する事により、N-(2-アミノフェニル)-4-[(ピリジン-3-イル)スルホニルアミノメチル]ベンズアミド93mg (収率55%) を茶褐色固体として得た。

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 4.15 (2H, d, J=5.9Hz), 4.87 (2H, s), 6.60 (1H, dd, J=7.3, 7.6Hz), 6.78 (1H, dd, J=1.3, 8.3Hz), 6.97 (1H, ddd, J=1.3, 7.3, 7.9Hz), 7.16 (1H, d, J=6.9Hz), 7.36 (2H, d, J=8.2Hz), 7.61 (1H, dd, J=4.9, 7.9Hz), 7.90 (2H, d, J=8.3Hz), 8.17 (1H, ddd, J=1.3, 1.5, 8.1Hz), 8.52 (1H, t, J=5.9Hz), 8.80 (1H, dd, J=1.5, 4.6Hz),

8.95 (1H, d, J=1.5Hz), 9.63 (1H, s).

【0141】実施例29 N-(2-アミノフェニル)-4-[N-メチル-N-{3-(N,N-ジメチルアミノ)ベンゼン}スルホニルアミノ]ベンズアミド塩酸塩 (表1、化合物45の塩酸塩) の合成

(29-1) 実施例20の工程(20-1)で得た化合物0.40g (0.83mmol) のアセトン (10ml) 溶液に炭酸カリウム0.68g (4.92mmol) を加え、更にヨウ化メチル (0.3ml, 4.9mmol) を加え、1時間加熱還流した後放冷し、再度同量のヨウ化メチルを加えて1時間加熱還流した。溶媒を留去した後得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル=5:1) で精製して、N-[2-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノフェニル]-4-[N-メチル-N-{3-(N,N-ジメチルアミノ)ベンゼン}スルホニルアミノ]ベンズアミド0.12g (収率28%) を淡褐色固体として得た。

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1.44 (9H, s), 2.87 (6H, s), 3.18 (3H, s), 6.62 (1H, s), 6.76 (1H, d), 6.99 (1H, d), 7.12-7.23 (2H, m), 7.31-7.39 (3H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.92 (2H, d), 8.66 (1H, br s), 9.84 (1H, br s).

【0142】(29-2) 工程(29-1)で得た化合物0.08g (0.15mmol) のジオキサン (3ml) -メタノール (2ml) 溶液に4規定塩酸-ジオキサン (5ml) を加え、室温で4時間撹拌した。溶媒を留去した後ジイソプロピルエーテルで洗浄する事により、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-メチル-N-{3-(N,N-ジメチルアミノ)ベンゼン}スルホニルアミノ]ベンズアミド塩酸塩0.06g (収率87%) を淡褐色固体として得た。

amorphous solid.

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2.90 (6H, s), 3.20 (3H, s), 6.70 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=8.1Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.1, 8.1Hz), 7.32-7.50 (7H, m), 7.55 (1H, d, J=6.6Hz), 8.08 (2H, d, J=8.1Hz), 10.57 (1H, br s).

IR (KBr) cm⁻¹: 3367, 2858, 1607, 1497, 1346, 1177, 870, 760.

【0143】薬理試験例1 ヒト卵巣癌由来A2780細胞に対する分化誘導作用試験

アルカリフォスファターゼ (ALP) 活性の上昇は、ヒト大腸癌細胞の分化の指標として知られており、例えば酪酸ナトリウムがALP活性を上昇させることが知られている [Youngら; Cancer Res., vol. 45, 2976 (1985), Moritaら; Cancer Res., vol. 42, 4540 (1982)]。そこでALP活性を指標に分化誘導作用の評価を行った。

(実験方法) 96穴プレートに15000個/wellとなるようにA2780細胞を0.1mlずつまき、

翌日培地にて段階希釈した被験薬の溶液を0.1mlずつ添加した。3日間培養後、プレート上の細胞をTBS緩衝液(20mM Tris, 137mM NaCl, pH7.6)で2回洗浄した。ついで、0.6mg/ml p-ニトロフェニルフォスフェイト(9.6% ジエタノールアミン, 0.5mM MgCl₂ (pH9.6))を0.05mlずつ添加し、室温で30分インキュベートした。3N NaOH溶液0.05mlで反応を停止した後、405nmの吸光度を測定し、ALP活性の上昇を惹起する薬物の最小濃度(ALPmin)を求めた。

(実験結果) 実験結果の代表例を、表-2 [表31] に示した。

【0144】

【表31】表-2: A2780細胞に対する分化誘導作用

| 供試化合物 | ALPmin (μM) |
|----------|-------------|
| 実施例1の化合物 | 1 |
| 実施例2の化合物 | 3 |
| 実施例3の化合物 | 3 |
| 実施例4の化合物 | 1 |

| | |
|-----------|--------|
| 実施例6の化合物 | 3 |
| 実施例8の化合物 | 3 |
| 実施例10の化合物 | 3 |
| 実施例12の化合物 | 3 |
| 実施例16の化合物 | 3 |
| 実施例17の化合物 | 3 |
| 実施例18の化合物 | 1 |
| 実施例19の化合物 | 0.3 |
| 実施例20の化合物 | 1 |
| 実施例21の化合物 | 1 |
| 実施例22の化合物 | 3 |
| 実施例24の化合物 | 1 |
| 実施例25の化合物 | 1 |
| 実施例26の化合物 | 10 |
| 酪酸ナトリウム | 10,000 |

【0145】

【発明の効果】本発明の新規スルホンアミドベンズアミド誘導体は強い分化誘導作用を有する。従って造血器腫瘍、固形癌、自己免疫疾患、寄生虫感染症、皮膚病の治療および/または改善薬として有用性が期待される。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

識別記号

F I

A 6 1 K 31/425

A E A

A 6 1 K 31/425

A E A

31/44

31/44

31/505

31/505

31/63

31/63

C 0 7 C 311/05

C 0 7 C 311/05

311/13

311/13

311/19

311/19

311/21

311/21

311/27

311/27

311/29

311/29

311/35

311/35

311/42

311/42

311/44

311/44

C 0 7 D 207/333

C 0 7 D 207/333

207/36

207/36

213/32

213/32

213/46

213/46

213/52

213/52

213/61

213/61

213/64

213/64

213/65

213/65

213/68

213/68

213/70

213/70

213/74

213/74

233/64 1 0 4
233/70
237/08
237/14
239/26
239/34
239/42
241/12
241/18
263/32
263/40
277/26
277/34
471/04 1 0 2

(72)発明者 中西 理
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬
工業株式会社内

233/64 1 0 4
233/70
237/08
237/14
239/26
239/34
239/42
241/12
241/18
263/32
263/40
277/26
277/34
471/04 1 0 2

(72)発明者 齋藤 明子
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬
工業株式会社内
(72)発明者 山下 俊
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬
工業株式会社内